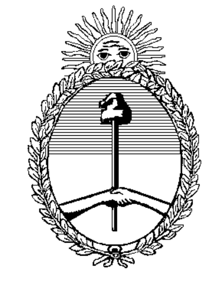
BOLETIN OFICIAL
DE LA REPUBLICA ARGENTINA

Buenos Aires,
lunes 7
de junio de 2004

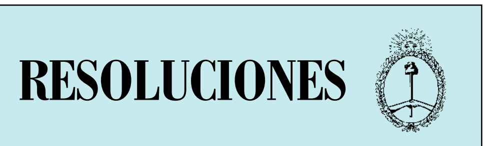
Año CXII
Número 30.416

Precio $ 0,70



Primera Sección
Legislación y Avisos Oficiales

Sumario



Administración Federal de Ingresos Públicos

IMPUESTOS

Resolución General 1686

Impuesto al Valor Agregado. Ley según texto ordenado en 1997 y sus modificaciones. Operaciones de compraventa de animales de la especie equina con destino a faena. Régimen de retención. Su implementación.

Bs. As., 3/6/2004

VISTO la Resolución General Nº 18, sus modificatorias y complementarias, y

CONSIDERANDO:

Que la citada norma establece un régimen de retención del impuesto al valor agregado, aplicable —entre otras operaciones— a la compra de cosas muebles, resultando alcanzada la comercialización de animales de la especie equina.

Que con el fin de asegurar el cumplimiento de las obligaciones fiscales y para facilitar su control, se hace necesario implementar un régimen de retención específico del gravamen de referencia, aplicable a las operaciones de compraventa de animales de la especie equina con destino a faena.

Que para facilitar la lectura e interpretación de las normas, se considera conveniente la utilización de notas aclaratorias y citas de textos legales, con números de referencia, explicitados en un Anexo complementario.

Que han tomado la intervención que les compete las Direcciones de Legislación, de Asesoría Legal, de Asesoría Técnica, de Análisis de Fiscalización Especializada, de Programas y Normas de Recaudación y de Programas y Normas de Fiscalización.

Que la presente se dicta en ejercicio de las facultades conferidas por el artículo 27 de la Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones, por el artículo 22 de la Ley Nº 11.683, texto ordenado en 1998 y sus modificaciones y por el artículo 7º del Decreto Nº 618, de fecha 10 de julio de 1997, su modificatorio y sus complementarios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR FEDERAL
DE LA ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS
RESUELVE:

TITULO I

REGIMEN DE RETENCION

A – OPERACIONES COMPRENDIDAS

Artículo 1º — Establécese un régimen de retención del impuesto al valor agregado, respecto de las operaciones de compraventa de animales de la especie equina con destino a faena.

Las aludidas operaciones quedan excluidas de la retención establecida en el artículo 1º de la Resolución General Nº 18, sus modificatorias y complementarias y de la percepción dispuesta por el

PRESIDENCIA DE LA NACION

SECRETARIA LEGAL Y TECNICA
DR. CARLOS ALBERTO ZANNINI
Secretario

DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL
JORGE EDUARDO FEIJOÓ
Director Nacional

www.boletinoficial.gov.ar

e-mail: dnro@boletinoficial.gov.ar

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
Nº 298.140

DOMICILIO LEGAL
Suipacha 767-C1008AAO
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. y Fax 4322–4055 y líneas rotativas

artículo 1º de la Resolución General Nº 3337 (DGI), sus modificatorias y complementarias o de cualesquiera otras que las sustituyan o complementen.

B - SUJETOS OBLIGADOS A ACTUAR COMO AGENTES DE RETENCION

Art. 2º — Se encuentran obligados a actuar en carácter de agentes de retención en la medida en que se encuentren inscritos en el impuesto al valor agregado:

a) Los propietarios, arrendatarios, concesionarios o cesionarios de establecimientos faenadores, sean personas físicas o jurídicas, incluso entes estatales nacionales, provinciales, del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, o municipales, por las adquisiciones de animales de la especie equina.

b) Los acopiadores, consignatarios de hacienda y martilleros, que en las operaciones de compraventa actúen de conformidad a lo previsto en el primer párrafo del artículo 20 de la Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones.

c) Los consignatarios directos de hacienda.

Los precitados agentes de retención quedan obligados a consultar el "Archivo de Información sobre Proveedores" que prevé el artículo 2º de la Resolución General Nº 18, sus modificatorias y complementarias, y a cumplir con lo dispuesto en su Anexo IV.

C - SUJETOS PASIBLES DE LAS RETENCIONES

Art. 3º — Las retenciones se practicarán a las personas físicas, sucesiones indivisas, empresas o explotaciones unipersonales, sociedades, asociaciones y demás personas jurídicas de carácter público o privado —incluidos los sujetos aludidos en el segundo párrafo del artículo 4º de la Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones (3.1.)—, que:

a) Revistan la calidad de responsables inscritos, o

b) no acrediten su calidad de responsables inscritos, de responsables no inscritos (3.2.), de exentos o no alcanzados, en el impuesto al valor agregado o, en su caso, de pequeños contribuyentes inscritos en el Régimen Simplificado.

A los fines indicados en el párrafo anterior, los sujetos allí mencionados quedan obligados a informar a sus agentes de retención, el carácter que revisten con relación al impuesto al valor agregado (responsable inscrito, responsable no inscrito (3.3.), exento o no alcanzado) o su condición de pequeños contribuyentes inscritos en el Régimen Simplificado.

La precitada obligación deberá cumplirse al inicio de la relación con el respectivo agente de retención, y la modificación del carácter o condición se informará dentro del plazo de CINCO (5) días hábiles de producida.

D - DETERMINACION DEL IMPORTE A RETENER ALICUOTA APLICABLE

Art. 4º — El importe de la retención se determinará aplicando sobre el precio neto de venta —conforme a lo establecido en el artículo 10 de Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones—, que resulte de la factura o documento equivalente, las alícuotas que, para cada caso, se indican a continuación:

a) DIECIOCHO POR CIENTO (18%): en las adquisiciones efectuadas con los sujetos comprendidos en el inciso a) del artículo 3º.

b) VEINTIUNO POR CIENTO (21%): en las adquisiciones efectuadas con los sujetos comprendidos en el inciso b) del artículo 3º.

Art. 5º — Los agentes de retención aplicarán la alícuota del VEINTIUNO POR CIENTO (21%), sobre el precio neto de venta determinado según lo establecido en el artículo 4º, cuando el proveedor registre, como resultado de la consulta al "Archivo de Información sobre Proveedores", alguna de las transgresiones que se indican seguidamente:

1. Incumplimientos respecto de la presentación de las declaraciones juradas fiscales y/o previsionales, tanto informativas como determinativas.

2. Irregularidades —como consecuencia de acciones de fiscalización—, en la cadena de comercialización del proveedor.

E - MOMENTO DE LA RETENCION. OPERACIONES ESPECIFICAS

Art. 6º — La retención deberá practicarse en el momento en que se efectúe el pago de los importes atribuibles a la operación —incluidos aquellos que revistan el carácter de señas o anticipos que congelen precio—.

De efectuarse pagos parciales, el monto de la retención se determinará considerando el importe total de la respectiva operación. Si la retención a practicar resultara superior al importe del pago parcial que se realice, la misma se efectuará hasta la concurrencia de dicho pago, afectándose el excedente de la retención no practicada a los sucesivos pagos parciales.

A los fines dispuestos en los párrafos precedentes, el término "pago" deberá entenderse con el alcance asignado en el antepenúltimo párrafo del artículo 18 de la Ley de Impuesto a las Ganancias, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones.

F - FORMAS Y PLAZOS DE INGRESO DE LAS RETENCIONES. SITUACIONES ESPECIALES

Art. 7º — El ingreso de las retenciones practicadas y, de corresponder, de sus accesorios, se efectuará conforme al procedimiento, plazos —excepto que se trate de los sujetos referidos en el artículo 8º— y demás condiciones, previstos en la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias, Sistema de Control de Retenciones —SICORE—, utilizando los códigos que se fijan en el artículo 14.

Asimismo, estarán sujetos a lo dispuesto en la citada resolución general los importes resultantes de las sumas retenidas en exceso y reintegradas a los sujetos retenidos.

Art. 8º — Los responsables indicados en los incisos b) y c) del artículo 2º, deberán ingresar el importe de las retenciones practicadas en cada mes calendario, hasta el día del segundo mes inmediato siguiente a ese mes calendario, en el cual opera el vencimiento fijado en el inciso b) del artículo 2º de la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias.

A tal efecto, podrán compensar las sumas de las retenciones a ingresar con los saldos a favor de libre disponibilidad en el impuesto al valor agregado, cualquiera sea su origen (pagos a cuenta, retenciones y/o percepciones sufridas por aplicación de cualquiera de los regímenes vigentes).

Los citados responsables consignarán el importe correspondiente de la compensación en la pantalla "Compensaciones" de la ventana "Resultado" del programa aplicativo aprobado por la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias.

Los agentes de retención deberán ingresar los importes que excedan la compensación efectuada o los montos retenidos cuando la compensación no se pueda realizar, mediante depósito bancario.

G - COMPROBANTES JUSTIFICATIVOS DE LAS RETENCIONES

Art. 9º — Los agentes de retención quedan obligados a entregar al sujeto pasible de la misma, en el momento en que se efectúe el pago y se practique la retención, el comprobante que establece el artículo 11 de la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias, conforme al modelo previsto en su Anexo IV.

En los casos en que el sujeto pasible de la retención no recibiera el comprobante a que se refiere el párrafo anterior, procederá conforme a lo establecido en el artículo 12 de la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias.

H - COMPUTO DE LAS RETENCIONES. SALDOS DE LIBRE DISPONIBILIDAD

Art. 10. — El monto de las retenciones tendrá para los responsables inscritos el carácter de impuesto ingresado, debiendo su importe ser computado en la declaración jurada del período fiscal en el cual se sufrieron.

También serán computables aquellas retenciones atribuibles a operaciones de venta realizadas en el aludido período fiscal, que hayan sido practicadas hasta la fecha en que se produzca el vencimiento para la presentación de la declaración jurada del impuesto al valor agregado, correspondiente al precitado período, conforme al cronograma de vencimientos establecido por este organismo para cada año calendario.

Los sujetos que no acrediten su calidad de responsables inscritos, de responsables no inscritos, de exentos o no alcanzados, en el impuesto al valor agregado o, en su caso de pequeños contribuyentes inscritos en el Régimen Simplificado, cuando se inscriban como responsables inscritos en el impuesto al valor agregado, podrán computar contra el débito fiscal que se determine por los períodos fiscales transcurridos a partir de la vigencia de la presente resolución general, el importe de las retenciones que les fueron practicadas respecto de las operaciones indicadas en el artículo 1º.

En aquellos casos en que dicho cómputo originare saldo a favor del responsable, el mismo tendrá el carácter de ingreso directo y podrá ser utilizado de acuerdo con lo dispuesto en el segundo párrafo del artículo 24, Título III, de la Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997 y sus modificaciones.

I - REGIMEN DE INFORMACION Y REGISTRACION

Art. 11. — Las retenciones practicadas deberán ser informadas a este organismo de acuerdo con los plazos previstos en el inciso b) del artículo 2º de la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias.

Art. 12. — Los agentes de retención quedan obligados a llevar registros suficientes que permitan verificar la determinación de los importes retenidos e ingresados o, en su caso, compensados de acuerdo con lo previsto en el artículo 8º.

TITULO II

PENALIDADES

Art. 13. — Cuando se constate el incumplimiento de las obligaciones establecidas en la presente resolución general, el agente de retención, los obligados y los demás partícipes serán pasibles de las sanciones previstas en la Ley Nº 11.683, texto ordenado en 1998 y sus modificaciones, así como, de corresponder, de las dispuestas por la Ley Nº 24.769 y su modificación.

TITULO III

DISPOSICIONES GENERALES

Art. 14. — Incorpóranse al Anexo II de la Resolución General Nº 738, sus modificatorias y complementarias, los códigos que se indican a continuación:

TABLA GENERAL DE REGIMENES DE RETENCION Y/O PERCEPCION A INFORMAR, DETERMINAR E INGRESAR

IMPUESTO	REGIMEN	DESCRIPCION OPERACION
767	686	Compraventa de animales de la especie equina - art. 2º, inc. a) – Establecimientos faenadores.
767	687	Compraventa de animales de la especie equina - art. 2º, inc. b) – Intermediarios.
767	688	Compraventa de animales de la especie equina - art. 2º, inc. c) – Consignatarios directos.

Art. 15. — Apruébase el Anexo que forma parte de la presente.

Art. 16. — La presente resolución general tendrá vigencia para las operaciones y sus respectivos pagos que se realicen a partir del día 1 de julio de 2004, inclusive.

Art. 17. — Los importes de las retenciones practicadas por operaciones realizadas hasta el día 30 de junio de 2004, inclusive, por aplicación de las disposiciones de la Resolución General Nº 18, sus modificatorias y complementarias, deberán ser ingresadas de acuerdo con las formas, plazos y condiciones establecidos en la citada norma.

Art. 18. — Regístrese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Alberto R. Abad.

ANEXO RESOLUCION GENERAL Nº 1686

NOTAS ACLARATORIAS Y CITAS DE TEXTOS LEGALES

Artículo 3º.

(3.1.) Son sujetos pasivos del impuesto al valor agregado quienes revistiendo la calidad de uniones transitorias de empresas, agrupamientos de colaboración empresaria, consorcios, asociaciones sin existencia legal como personas jurídicas, agrupamientos no societarios o cualquier otro ente individual o colectivo, se encuentren comprendidos en alguna de las situaciones previstas en el primer párrafo del artículo 4º de la ley del gravamen.

(3.2.) Responsables no inscritos hasta la fecha de entrada en vigencia de la Ley Nº 25.865.

(3.3.) Responsables no inscritos hasta la fecha de entrada en vigencia de la Ley Nº 25.865.

Administración Federal de Ingresos Públicos

ENERGIA ELECTRICA

Resolución General 1687

Importación de energía eléctrica.

Bs. As., 3/6/2004

VISTO, la Actuación ADGA Nº 409288/04 mediante la cual se solicita fijar los lineamientos reglamentarios enmarcados en los términos de las Leyes 24.065 y 22.415 relativos a la importación de energía eléctrica de acuerdo al dictado de la Resolución SECRETARIA DE ENERGIA Nº 434 de fecha 7 de mayo de 2004 y,

CONSIDERANDO:

Que en atención a las especiales características de la mercadería en trato lo que conlleva procedimientos específicos, es necesario instrumentar en sede aduanera el dictado de normas que regulen las operaciones de importación de energía eléctrica bajo la modalidad de intercambio interrumpible (SPOT), utilizando líneas de transmisión eléctrica para todos los operadores del MERCADO ELECTRICO MAYORISTA (MEM).

Que las aludidas líneas de transmisión eléctrica internacional y sus instalaciones conexas, como también las empresas importadoras del fluido eléctrico deben encuadrarse en los términos de las reglamentaciones emitidas por la SECRETARIA DE ENERGIA y el ENTE NACIONAL REGULADOR DE LA ELECTRICIDAD (ENRE) y demás Organismos competentes.

Que para la oficialización de destinaciones de importación para consumo de energía eléctrica, el importador deberá contar con la aprobación previa de la SECRETARIA DE ENERGIA en los términos del Artículo 34 de la Ley 24.065.

Que la exportación y/o importación entre Agentes del Mercado Eléctrico Mayorista (MEM) y las empresas que pertenecen a mercados eléctricos de otros países se encuentra regida en el “Anexo V” de la Resolución Nº 21 de fecha 15 de enero de 1997 de la ex-SECRETARIA de ENERGIA y PUERTOS.

Que la Resolución arriba citada establece en el MERCADO ELECTRICO MAYORISTA (MEM) que el organismo encargado de la administración y coordinación de operaciones de importación y exportación de energía eléctrica es el ORGANISMO ENCARGADO DEL DESPECHO (OED).

Que en las citadas destinaciones —de corresponder— será de aplicación lo establecido por el Artículo 65 del Decreto Nº 692 de fecha 11 de junio de 1998 en lo relativo a la liquidación del Impuesto al Valor Agregado.

Que han tomado la intervención que les compete las Direcciones de Asuntos Legales, de Técnica y la Subdirección General de Legal y Técnica Aduanera de la Dirección General de Aduanas.

Que la presente se dicta en ejercicio de las facultades conferidas por el Artículo 7º del Decreto 618 del 10 de julio de 1997.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR FEDERAL
DE LA ADMINISTRACION FEDERAL
DE INGRESOS PUBLICOS
RESUELVE:

Artículo 1º — En las Destinaciones Definitivas de Importación para Consumo de energía eléctrica utilizando líneas de transmisión eléctrica, se observará el procedimiento que se describe en los artículos siguientes.

Art. 2º — Dentro de los CINCO (5) días hábiles anteriores al inicio de la operación, el importador documentará la Destinación de Importación para Consumo sin Documento de Transporte a través del Subrégimen IC01, en forma mensual por las cantidades de energía eléctrica que se estime importar.

Art. 3º — La documentación complementaria exigible al momento de la oficialización de las destinaciones de importación para consumo de energía eléctrica, en razón de la particular forma de ingreso de la misma que sólo permite considerar períodos transcurridos para definir la cantidad importada y el precio total a facturar, será la certificación extendida por la SECRETARIA DE ENERGIA en el marco del Artículo 34 de la Ley 24.065 y la Planilla estimativa en la que se declararán las cantidades de Megavatios/Hora a ingresar en dicho período a través del Subrégimen IC01, la que deberá estar suscripta por la firma importadora y el ORGANISMO ENCARGADO DEL DESPACHO (OED). En oportunidad de la oficialización del primer envío deberá presentarse fotocopia autenticada del contrato suscripto con el exportador extranjero, o bien, constancia de la adjudicación pertinente y de la documentación inherente a la respectiva contratación.

Art. 4º — Los operadores de redes de transmisión eléctrica internacional para el transporte de energía eléctrica, instalarán en la totalidad de los puntos de entrada y salida de tales redes, medidores para las cantidades de energía ingresadas o extraídas de acuerdo a las exigencias impuestas por la Resolución SECRETARIA DE ENERGIA ELECTRICA Nº 61 del 29 de abril de 1992 o de la que en el futuro la reemplace, en tanto se encuentren aprobadas por la SECRETARIA DE ENERGIA.

Art. 5º — Las mediciones de las cantidades importadas, serán practicadas por el ORGANISMO ENCARGADO DEL DESPACHO (OED), de acuerdo con el procedimiento previsto en el Anexo 24 “Sistema de Medición Comercial del MEM” (SMEC) de los Procedimientos para la programación, de la operación, el despacho de cargas y el cálculo de precios aprobado por la Resolución de la SECRETARIA DE ENERGIA Nº 164 de fecha 30 de diciembre de 1992, modificatorias y complementarias. La planilla de medición deberá ser suscripta por el ORGANISMO ENCARGADO DEL DESPACHO (OED), el Importador, el Agente de Transporte Aduanero y el Servicio Aduanero.

Art. 6º — La información emitida en los términos de los Artículos 5º y 6º que anteceden, se reflejará mensualmente en el ejemplar 2 de la destinación oportunamente presentada en las condiciones del Artículo 2º, a los fines de cumplimentar la contabilización de las mercaderías efectivamente libradas a consumo. Una vez obtenidas las facturas comerciales definitivas emitidas por el o los proveedores, las mismas deberán asentarse en los libros rubricados llevados conforme las disposiciones del Código de Comercio y firmadas por Contador Público, quien deberá indicar que dicho documento se relaciona con la correspondiente importación de energía eléctrica oportunamente efectuada.

Art. 7º — La documentación aludida en el Artículo que antecede deberá adjuntarse al Despacho de Importación a Consumo juntamente con el Manifiesto Internacional de Transporte por Ductos emitido por el Agente de Transporte Aduanero (ATA) interviniente, como también —de no haber sido acompañado en forma previa— el contrato definitivo correspondiente a la pertinente licitación, el que no deberá ser nuevamente presentado en las remisiones sucesivas en tanto no varíen las cláusulas contractuales, caso contrario se presentará fotocopia autenticada de la modificación pertinente. Dicho cumplimiento, no podrá exceder el plazo de VEINTE (20) días hábiles posteriores al vencimiento del mes calendario oportunamente documentado.

Art. 8º — Las Aduanas de Jurisdicción deberán implementar y coordinar la presente operativa con Importadores y Agentes de Transporte Aduanero, a fin de lograr un procedimiento ágil y que a la vez permita adoptar las medidas tendientes a viabilizar la metodología que se aprueba por la presente, sin perjuicio de dar cuenta inmediata a la Región Aduanera de la jurisdicción o a la Subdirección General de Operaciones Aduaneras del Interior, de cualquier incumplimiento en que pudieran incurrir.

Art. 9º — Las áreas operativas a fin de cumplimentar la presente normativa, dictarán las disposiciones de procedimientos, en orden a sus respectivas competencias, como también controlarán que las destinaciones se realicen dentro de los plazos de provisión previstos.

Art. 10. — Regístrese. Comuníquese. Dése a la DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL para su publicación, publíquese en el Boletín de la DIRECCION GENERAL DE ADUANAS, remítase copia al MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION, a la SECRETARIA DE ENERGIA, al ENTE NACIONAL REGULADOR DE LA ELECTRICIDAD, a la COMPAÑIA ADMINISTRADORA DEL MERCADO MAYORISTA ELECTRICO S.A. y a la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA. Cumplido archívese. — Alberto R. Abad.

Secretaría de Comunicaciones

ESTACIONES RADIOELECTRICAS

Resolución 130/2004

Autorízase a Hutchison Telecommunications Argentina S.A., con carácter precario, a instalar y poner en funcionamiento estaciones radioeléctricas que prestarán el Servicio de Telefonía Móvil por Medios Inalámbricos.

Bs. As., 2/6/2004

VISTO el Expediente Nº 215/2002 del registro de la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES, organismo descentralizado de la SECRETARIA DE COMUNICACIONES entonces dependiente del ex MINISTERIO DE INFRAESTRUCTURA Y VIVIENDA, y

CONSIDERANDO:

Que HUTCHISON TELECOMMUNICATIONS ARGENTINA S.A. (CUIT 30-69159350-5) solicita autorización para instalar y poner en funcionamiento estaciones radioeléctricas para la prestación del Servicio de Telefonía por Medios Inalámbricos.

Que se cumplieron los requerimientos de orden reglamentario, establecidos por las disposiciones vigentes, para acceder a la solicitud formulada.

Que mediante Resolución Nº 1335 dictada por la SECRETARIA DE COMUNICACIONES entonces dependiente de la PRESIDENCIA DE LA NACION de fecha 15 de septiembre de 1999 se le asignó a la empresa mencionada anteriormente la banda de frecuencias correspondiente para prestar el servicio radioeléctrico en trato.

Que la DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS del MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION ha tomado la intervención que le compete conforme lo establecido en el Artículo 9º del Decreto Nº 1142 de fecha 26 de noviembre de 2003.

Que la presente medida se dicta en uso de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1142 de fecha 26 de noviembre de 2003 y el Decreto Nº 764 del 3 de setiembre del 2000.

EL SECRETARIO
DE COMUNICACIONES
RESUELVE:

Artículo 1º — Autorizar con carácter precario a HUTCHISON TELECOMMUNICATIONS ARGENTINA S.A. (CUIT 30-69159350-5) a instalar y poner en funcionamiento las estaciones radioeléctricas que se detallan en los Anexos I y II que forman parte de la presente para prestar el Servicio de Telefonía por Medios Inalámbricos, según lo establecido por la reglamentación vigente aplicable al servicio en trato.

Art. 2º — El titular de la presente autorización asume la responsabilidad por las obras e instalaciones accesorias que deban ejecutarse para conformar la mencionada estación radioeléctrica, así como por el uso de equipos radioeléctricos homologados o codificados por la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES para el servicio de que se trata.

Art. 3º — La actividad de la estación radioeléctrica autorizada mediante el presente acto, queda sujeta al cumplimiento de las leyes, decretos, reglamentos, convenios y demás disposiciones que rigen la materia y las que eventualmente se dicten.

Art. 4º — Regístrese, comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Mario G. Moreno.

NOTA: Esta Resolución se publica sin Anexos. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires), en www.boletinoficial.gov.ar, en el Centro de Información Técnica de la Comisión Nacional de Comunicaciones, Perú 103, Piso 4º y en la Secretaría de Comunicaciones, Sarmiento 151, Piso 2º, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA

Resolución General 9/2004

Modifícase el artículo 18 de la Resolución General Nº 6/80, en relación con la definición del objeto social de las sociedades comerciales.

Bs. As., 4/6/2004

VISTO los trámites de inscripción en el Registro Público de Comercio a cargo de esta INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA de actos constitutivos de sociedades comerciales, y

CONSIDERANDO:

Que la correcta expresión del objeto social con ajuste a los requisitos de la ley de fondo (artículo 11, inciso 3º, Ley Nº 19.550) está comprendida en los alcances del control de legalidad inherente al ejercicio de la función registral (artículos 34, Código de Comercio y 6º y 167 de la Ley Nº 19.550) a cargo de esta INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA.

Que examinado el tenor de los actos constitutivos de las sociedades comerciales cabe advertir, con reiteración suficiente para inferir la existencia de una práctica generalizada, particularmente en la constitución de sociedades anónimas y de responsabilidad limitada, que los instrumentos respectivos incluyen estipulaciones que contienen una pluralidad de objetos a ser supuestamente cumplidos por las sociedades, muchos de ellos desconectados o sin relación de complementariedad y/o accesoriedad entre sí, en conjunción con los cuales se observa además, con la mayor frecuencia, la descripción por lo general detallada de actividades instrumentalmente ordenadas a su realización.

Que a partir de la sanción de la ley de sociedades, los criterios de esta INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA en la materia fueron experimentando diversas variantes en torno a la interpretación que debe darse a la exigencia legal de que el objeto social sea preciso y determinado, conforme lo prescribe expresamente el artículo 11, inciso 3º, de la Ley Nº 19.550.

Que al respecto la Resolución General I.G.P.J. Nº 65/72 contempló la posibilidad de que el objeto social se configurara con una actividad principal y otra u otras secundarias o afines a la primera, exigiendo para tal caso la exigencia de que entre aquéllas y éstas existiera una relación directa de conexidad o complementación, entendiendo que así debía considerarse cuando las diversas actividades formaran parte de un mismo proceso económico o fueran consecuencia de él o contribuyeran a su total realización (artículo 2º, resolución general citada).

Que posteriormente la Resolución General I.G.P.J. Nº 34/73 admitió que el objeto social comprendiera diferentes actividades específicas siempre que cada una de ellas fuera designada en forma precisa y determinada, interpretando —en sentido contrario al de su precedente— que la exigencia legal de precisión y determinación del objeto social no presuponía la conexidad o complementariedad entre aquellas actividades, pero a la vez impuso que las mismas se concretaran en las que la entidad se propusiera realizar, a fin de evitar que las restantes fueran dejadas para posibles cambios de objeto exentos del cumplimiento de los recaudos y formalidades exigidos para la reforma de los estatutos sociales (artículo 1º y considerando cuarto, resolución general citada).

Que la jurisprudencia se pronunció en igual sentido, expresando que estableciendo que “El objeto de la sociedad debe ser preciso y determinado, para posibilitar que se conozcan con certeza las diversas actividades que

pueda abarcar la empresa mercantil, pero ese objeto no es preciso y determinado si no queda actividad comercial o industrial que no se encuentre determinada en su ámbito. La indeterminación del objeto social permite razonablemente suponer que la sociedad sólo operará en algunos de los rubros comprendidos, dejando los demás para eventuales cambios de objeto, que se realizarán sin cumplir con los recaudos y formalidades exigidos por la ley, y ello es precisamente lo que corresponde evitar" (CNCom., Sala B, 2-10-74, ED 60-299).

Que la Resolución General I.G.P.J. Nº 4/79 ratificó más específicamente tal orientación, estableciendo que el requisito de precisión y determinación del objeto legalmente impuesto, no se consideraría satisfecho cuando, pese a la particular determinación de las diversas actividades previstas, pudiera razonablemente presumirse, en razón de su cantidad, variedad o inconexidad, que la sociedad habría de desarrollar efectivamente sólo algunas de ellas, ello con el importante enfoque de la cuestión que consistió en incorporar, como una base de tal presunción, la importancia del capital social como parámetro de las actividades a ser realmente encaradas (artículos 3º y 4º y considerandos V y VIII, resolución general citada), lo que constituye una de las primeras referencias concretas a la necesidad de que las sociedades comerciales cuenten ab initio con un capital suficiente para abordar las actividades propias de su objeto.

Que por último y en orden al régimen reglamentario vigente, la Resolución General I.G.P.J. Nº 6/80 ("Normas de la INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA"), establece en su artículo 18: "La mención del objeto social deberá efectuarse en forma precisa y determinada mediante la descripción concreta y específica de las actividades que la sociedad se propone realizar, evitándose innecesarias o superfluas enunciaciones de hechos, actos o medios dirigidos a su consecución. El objeto social podrá comprender actividades plurales y diversas sin necesaria conexidad o complementación, siempre que las mismas se describan en forma precisa y determinada, circunscribiéndose a las que la entidad se propone realizar, y guarden razonable relación con el capital social. No se considerará preciso y determinado el objeto social, cuando a pesar de estar determinadas las diversas actividades, por su cantidad, variedad o inconexidad quepa presumir razonablemente que la sociedad desarrollará efectivamente sólo alguna de ellas."

Que como en su momento se recordara en uno de los precedentes antes citados (Resolución General I.G.P.J. Nº 4/79, considerando IV), la precisión y determinación del objeto social tiene singular importancia a los efectos previstos por los artículos 58, 94, inciso 4º, 244 y 245 de la Ley Nº 19.550, disposiciones que a criterio del suscrito ponen de relieve la especial preocupación del legislador en esta materia.

Que en tal sentido y con respecto al artículo 58 que establece que quienes representen a la sociedad obligan a ésta por los actos que no sean notoriamente extraños al objeto social, sus claros fines de tutela de los socios en orden a la certeza de que sus aportes se mantendrán aplicados a aquella actividad que especialmente tuvieron en mira cuando consintieron en constituir la sociedad, se ven seriamente trastornados si se incluyen actividades diversas sin conexidad o complementación dentro de un determinado proceso de producción o intercambio de bienes y servicios, ya que ningún sentido tendría limitar la capacidad del ente a la celebración de actos vinculados con el objeto de la sociedad, si resultara permitido que la misma pudiera realizar todo tipo de actividades a tenor de un objeto comprensivo de cualquier ramo del comercio o de la industria.

Que como lo ha expresado la jurisprudencia, la determinación del objeto de la sociedad tiende a prevenir nulidades (Cám. 1ª de Apel. Civil y Comercial de Bahía Blanca, diciembre 26 de 1972, ED 46-723) o evitar situaciones confusas que exijan posteriormente la actuación jurisdiccional (CNCom., Sala B, octubre 2 de 1974, ED 60-229), funciones obviamente comprendidas dentro del control de legalidad que incumbe al Registro Público de Comercio y al cual es connatural y esencial su función de prevenir conflictos futuros susceptibles de afectar el normal desenvolvimiento de las actividades empresariales.

Que con respecto al artículo 94, inciso 4º, de la Ley Nº 19.550 que establece como causal disolutoria la consecución del objeto para el cual se formó la sociedad o la imposibilidad sobreviniente de lograrlo, dicha norma presupone la consecución o frustración de un objeto que los socios han considerado fundamental al constituir la sociedad; por el contrario, iría en pugna con una interpretación racional de la finalidad del precepto que bastara haberse contemplado una pluralidad de objetos carentes de relación entre sí y que los administradores no hubieran hasta entonces incursionado en las actividades necesarias para cumplir con alguno de ellos, para que la causal disolutoria en consideración quedara fuera de toda posibilidad de ser aplicada, siendo que, en referencia a ella, la duda que ha de resolverse a favor de la conservación de la empresa (artículo 100, Ley Nº 19.550) debe tener como sustrato algún grado de actividad actual y efectiva que autorice a tal solución.

Que por su parte el artículo 245 de la ley de sociedades, en cuanto habilita el derecho de receso de los accionistas frente al cambio fundamental del objeto de la entidad, presupone la unicidad de objeto aun cuando se prevean actividades conexas y/o complementarias que apoyen su desarrollo, ya que de otro modo la previsión legal carecería de sentido o, también en este caso, quedaría neutralizada con el mero expediente de haber contemplado una pluralidad de objetos distintos y sin vinculación suficiente entre sí, pues en tal supuesto el cambio en alguna de las categorías de actividades nunca sería fundamental en relación con el conjunto, sino que se requeriría la mutación de todas o casi todas, lo que no se verifica en la práctica.

Que sin perjuicio del análisis de las normas legales referidas, la previsión de un objeto plural con actividades, sin conexidad o complementación entre ellas, también dificulta gravemente la posibilidad de impedir que las sociedades se constituyan originariamente infracapitalizadas, contralor preventivo que es uno de los aspectos más delicados que debe tener en cuenta el Registro Público de Comercio (cfr. en tal sentido, "Veca Constructora S.R.L.", Juzg. en lo Comercial de Registro, LL, 1980-D-463, y Res. I.G.J. Nº 1416/03, en "Gaitan, Barujel & Asociados S.R.L.", Suplemento de la Inspección General de justicia, Ed. La Ley, Año IV, nº 4, 30 de diciembre de 2003) en el control de legalidad del acto constitutivo de la sociedad y que racionalmente ejercitado permitirá, con beneficio para el interés del público y del comercio en general, evitar la actuación en el mercado de sociedades sin capital suficiente para afrontar sus riesgos empresarios, con los peligros que ello supone para los terceros acreedores, en especial cuando se trata de tipos de sociedades en las que los socios limitan su responsabilidad a la integración de sus aportes (artículos 146 y 163, Ley Nº 19.550).

Que la constitución de una sociedad originariamente infracapitalizada comporta el ejercicio abusivo de la garantía constitucional de asociarse para fines útiles y es enmarcable en lo dispuesto por el artículo 1071, párrafo segundo, del Código Civil, pues no de otra forma puede calificarse a la actuación de quienes pretenden obtener el privilegio excepcional de la limitación de su responsabilidad mediante el mero desembolso de una cifra totalmente desproporcionada con las erogaciones que supone desarrollar cualquier actividad empresaria, con total olvido que la relación entre el capital social y el objeto de la sociedad constituye el presupuesto básico e indispensable para que el beneficio de la limitación de la responsabilidad no constituya un instrumento de fraude en perjuicio de terceros.

Que al respecto es del caso reparar en que el artículo 18 de la Resolución General I.G.P.J. Nº 6/80 ("Normas de la INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA"), en tanto exhibe por un lado amplitud en torno a los alcances múltiples del objeto social, por el otro relaciona claramente la pluralidad de actividades que admite con la existencia de un efectivo propósito de realizarlas y con que ellas "guarden razonable relación con el capital social", lo cual, en consonancia con su precedente, la Resolución General I.G.P.J. Nº 4/79, reitera la intención de prevenir la infracapitalización originaria de las sociedades.

Que asimismo la inclusión dentro del objeto social de actividades plurales, diversas y carentes de toda relación entre ellas, ha sido vehículo idóneo para la consumación de maniobras extrasocietarias e ilegítimas a través de la constitución de sociedades ficticias, como lo puso de relieve el trascendente fallo dictado por la Sala "C" de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Comercial de fecha 21 de mayo de 1979, en el caso "Macoa Sociedad Anónima", que confirmó la denegatoria de esta INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA a la inscripción de sociedades constituidas al solo fin de su venta, sin genuino consentimiento fundacional y mucho menos affectio societatis, cuyo objeto incluía multiplicidad de actividades diversas, ello orientado precisamente a satisfacer una mayor gama de necesidades operacionales de los interesados, aumentando así las probabilidades de concretar la enajenación. También resulta destacable lo resuelto por la Sala "B" de la Excma. Cámara Nacional de Apelaciones en lo Penal Económico el 30 de diciembre de 2003, en los autos " Real de Azúa Enrique Carlos y otros sobre asociación ilícita", donde se condenó a una serie de personas físicas que habían constituido un sinnúmero de sociedades comerciales, las cuales no obstante contar con el pertinente acto notarial de constitución y estar inscriptas en esta INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA, no existían más que formalmente, sin haber tenido alguna actividad real comprobada, pues todas ellas habían sido creadas para simular operaciones comerciales con determinados contribuyentes, por medio de las cuales estos últimos habrían reducido indebidamente la base imponible de sus obligaciones tributarias. Respecto a esas sociedades ficticias, sostuvo el Tribunal que "...los objetos sociales de las distintas sociedades serían de una heterogeneidad incompatible con el hecho de estar integradas por las mismas personas físicas..." y que "... Los objetos sociales de algunas de las personas jurídicas investigadas serían especialmente heterogéneos, lo cual respondería, en principio, a la necesidad de contar con un amplio y ambivalente espectro de actividades disponibles, a los fines de satisfacer los requerimientos de los distintos 'usuarios' del servicio por el cual las facturas emitidas por las sociedades ficticiamente creadas se habrían utilizado para general, en la contabilidad de los supuestos 'clientes', gastos o créditos fiscales también apócrifos."

Que por otra parte y en la faz constitutiva de las sociedades, el consentimiento de quienes las fundan debe ser real y efectivo (HALPERIN, Isaac - BUTTY, Enrique M., Curso de derecho comercial, Ed. Depalma, Bs. As., 2000, vol. I, pág. 271) y bajo la regla del quod plerumque accidit es difícilmente imaginable y conciliable con la plenitud de tal consentimiento que el mismo sea real y efectivamente prestado de modo anticipado en el alcance de permitir que los administradores puedan discrecionalmente en el futuro gestionar actividades que ab initio son de naturaleza o contenido completamente diferentes, situación que en rigor configurará en los hechos un cambio fundamental del objeto social en relación con aquel que realmente los socios tuvieron en mira al crear la sociedad. Por el contrario, constituye una regla de la experiencia que en un medio en el que, a salvo el caso de las sociedades cotizantes, las restantes representan más del 99% de las entidades (ver estadísticas ofrecidas por ODRIOZOLA, Carlos, La sociedad anónima actual, El Derecho, ejemplar del 24 de febrero de 2004), el objeto social es determinante en la constitución de la sociedad y que los socios, todos o parte de los cuales son a la vez los administradores sociales, resuelven asociarse sobre la base de su especial conocimiento o experiencia en las actividades que comprenden el objeto de la sociedad, conociendo perfectamente sus respectivas aptitudes comerciales y manteniendo al interior del ente relaciones de tipo personalista y sólo hacia el exterior su configuración corporativa (cfr. en este sentido RAGAZZI, Guillermo Enrique, Hacia un nuevo modelo de sociedad anónima. ¿Correspondencia entre el modelo legal de la S.A. y la realidad negocial?, en VIII Congreso Argentino de Derecho Societario y IV Congreso Iberoamericano de Derecho Societario y de la Empresa, Rosario, 2001, t. I, pág. 544). Dicho ello sin perjuicio que aun una razonable adaptación a las sociedades anónimas cerradas o de familia de las llamadas "reglas del buen gobierno corporativo", conlleva que el nombramiento de la administración social recaiga en personas independientes y con capacitación y profesionalidad adecuadas, exigencia que difícilmente puede cubrirse cuando el objeto comprende categorías de actividades completamente carentes de relación entre sí.

Que si bien en su momento, bajo la vigencia del régimen de doble instancia administrativa y judicial anterior a la Ley Nº 22.315, la admisión de un objeto social con pluralidad de actividades pudo tener su explicación práctica, mas no su justificación jurídica, en las grandes dilaciones que con aquel sistema doble se producían en los trámites de conformidad administrativa e inscripción de reformas estatutarias de sociedades por acciones y que entonces se intentaba prevenir preordenando un objeto de social comprensivo de tan amplia gama de actividades que iba a ser virtualmente innecesario modificarlo en el futuro, tal situación de antaño no guarda ningún punto de contacto con la realidad actual, en que a la instancia registral única inaugurada con las leyes 22.315 y 22.316, se agregan las numerosas reformas al procedimiento inscriptorio que han simplificado y agilizado a éste notablemente, a partir de las Resoluciones Generales I.G.J. Nros. 2/87 y 3/87, el Decreto Nº 754/95 y más recientemente las Resoluciones Generales I.G.J. Nros. 8/02 y 16/02, que regulan los denominados "trámites urgentes".

Que el vigente artículo 18 de la Resolución General I.G.P.J. Nº 6/80 ("Normas de la INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA") determina que la inclusión de plurales actividades debe sin embargo estar circunscripta a las que la entidad se propone realizar, lo cual es de imposible verificación en la práctica y no constituye por ello un punto de referencia estable y de carácter objetivo, siendo además inconciliable, en la generalidad de los casos, con la cifra inicialmente mínima del capital social que se determina en la gran mayoría de los casos, tal como lo ha puesto de relieve un estudio del anterior titular de este Organismo conforme al cual alrededor de un 90% de las sociedades anónimas se constituyen con el capital mínimo de $ 12.000.- (RAGAZZI, Guillermo Enrique, ob. cit., t. I, pág. 542).

Que en esa línea, la presunción de que la sociedad habrá de realizar otras actividades además de la principal que debe constituir el núcleo de su objeto y la consiguiente admisión de que se las incluya en dicho objeto, resulta razonable únicamente en el caso de que dichas actividades sean conexas, accesorias y/o complementarias de la principal, ello sin perjuicio de que también en tal supuesto el capital social pueda resultar manifiestamente inadecuado por no guardar relación con aquéllas y sea procedente exigir una cifra mayor a la prevista.

Que la actual celeridad del procedimiento registral a que se ha hecho mención y la preservación del efectivo consentimiento de los socios, requieren y posibilitan sin dificultades en los hechos que éstos puedan manifestarse no sólo en la faz constitutiva sino posteriormente en cada oportunidad en que pudiera ser necesario analizar la conveniencia o viabilidad de un determinado objeto en función del desarrollo empresarial, sus resultados y perspectivas, siendo por ello evidente que todo cambio al respecto debe ser materia de decisión particularizada, ya que como se ha señalado, quienes constituyen una sociedad tienen in mente una actividad determinada y con vistas a ella y a los resultados que esperan produzca, es que hacen sus aportes y no indeterminadamente, hacia un abanico abierto de posibilidades y a lo que quienes administren la sociedad después quieran o puedan aplicar dichos aportes.

Que en consecuencia y sobre la base de los antecedentes relacionados, los alcances de la exigencia legal de precisión y determinación del objeto social, deben ser reexaminados en concreta relación con la realidad negocial y los plurales intereses vinculados al desenvolvimiento de las sociedades comerciales, rescatándose el originario sentido de dicha exigencia y prescribiéndose los reales alcances que la precisión y determinación del

objeto social debe asumir y la eventual admisión de que se comprendan otras actividades conexas, complementarias o accesorias, a salvo en todos los casos la relación adecuada que debe existir entre el objeto de la sociedad y su capital, en previsión de la infracapitalización originaria.

Por ello y lo dispuesto por los artículos 34 del Código de Comercio, 4º, incisos a) y b) y 11, inciso c), de la Ley Nº 22.315, 11, incisos 3º, 6º y 167 de la Ley Nº 19.550 y demás disposiciones de la misma referidas en los considerandos precedentes,

EL INSPECTOR GENERAL
DE JUSTICIA
RESUELVE:

Artículo 1º — Modificar el artículo 18 de la Resolución General I.G.P.J. Nº 6/80 ("Normas de la INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA"), el cual quedará redactado en los términos siguientes:

"18. Precisión y determinación. El objeto social deberá ser único y su mención efectuarse en forma precisa y determinada mediante la descripción concreta y específica de las actividades que contribuirán a su efectiva consecución.

"Será admisible la inclusión de otras actividades, también descriptas en forma precisa y determinada, únicamente si las mismas son conexas, accesorias y/o complementarias de las actividades que conduzcan al desarrollo del objeto social.

"El conjunto de las actividades descriptas deberá guardar razonable relación con el capital social. La INSPECCION GENERAL DE JUSTICIA podrá exigir una cifra superior a la fijada en el acto constitutivo, aun en la constitución de sociedades por acciones con la cifra mínima del artículo 186, párrafo primero, de la Ley Nº 19.550, si advierte que, en virtud de la pluralidad de actividades, el capital social resulta manifiestamente inadecuado."

Art. 2º — Esta resolución se aplicará en los trámites de constitución o reforma de sociedades que se inicien o se hallen en curso al tiempo de su entrada en vigencia.

Art. 3º — Esta resolución entrará en vigencia a los TREINTA (30) días de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 4º — Regístrese como Resolución General. Publíquese. Dése a la DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL. Comuníquese al Ente de Cooperación Técnica y Financiera, encareciéndole la ponga en conocimiento de los Colegios Profesionales que participan en el mismo. Para los efectos indicados, pase al Departamento Coordinación Administrativa. Oportunamente, archívese. — Ricardo A. Nissen.

Consejo Federal Pesquero

PESCA

Resolución 11/2004

Modifícase la Resolución Nº 8/2004, mediante la cual se aprobó el Reglamento de Permisos de Pesca de Gran Altura, en relación con el alcance de dicho permiso.

Bs. As., 3/6/2004

VISTO el artículo 23, inciso b), de la Ley 24.922 y la Resolución Nº 8, de fecha 28 de mayo de 2004, del Registro del CONSEJO FEDERAL PESQUERO, y

CONSIDERANDO:

Que la Ley Federal de Pesca Nº 24.922 contempla en el artículo 23, inciso b), el Permiso de Pesca de Gran Altura, que habilita a buques de pabellón nacional para el ejercicio de la pesca comercial en alta mar o con licencia en aguas de terceros países.

Que según surge de los artículos 7º, inciso d), y 9º, inciso d), de la Ley Nº 24.922, el CONSEJO FEDERAL PESQUERO aprueba la emisión de los permisos de pesca y la Autoridad de Aplicación los emite.

Que, de conformidad con el artículo 26 de la Ley: Nº 24.922, de modo coincidente con el Art. 12 del Decreto Nº 748 de fecha 14 de julio de 1999, reglamentario de dicha ley, el CONSEJO FEDERAL PESQUERO establecerá las condiciones a las que se encontrarán sujetos los permisos de pesca.

Que en uso de dichas facultades, por Resolución del CONSEJO FEDERAL PESQUERO Nº 8 de fecha 28 de mayo de 2000 se aprobó el Reglamento de Permisos de Pesca de Gran Altura.

Que corresponde subsanar un error mecanográfico que se ha deslizado en la redacción del artículo 2º del ANEXO I de la resolución mencionada en el considerando anterior.

Que el suscripto es competente para el dictado de la presente en virtud del artículo 9º, incisos a), c) y f), y del artículo 26, ambos de la Ley Nº 24.922.

Por ello,

EL CONSEJO FEDERAL
PESQUERO
RESUELVE:

Artículo 1º — Sustitúyese el artículo 2º del ANEXO I de la Resolución Nº 8, de fecha 28 de mayo de 2004, del Registro del CONSEJO FEDERAL PESQUERO por el siguiente:

"ARTICULO 2º — Alcance del Permiso de Pesca de Gran Altura. El Permiso de Pesca de Gran Altura habilita a su titular al ejercicio de la pesca comercial en alta mar o en aguas de terceros países con arreglo a lo dispuesto en el Art. 6º del presente Reglamento, por un plazo máximo de diez (10) años".

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección del Registro Oficial y archívese. — Carlos A. Cantú. — Jorge A. Lechman. — Oscar H. Padín. — Oscar A. Fortunato. — Juan C. Braccalenti. — Omar M. Rapoport. — Alberto L. Daverede.

Ministerio de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos

PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES

Resolución 505/2004

Créase el mencionado Programa, que dependerá de la Secretaría de Justicia y Asuntos Penitenciarios. Acciones.

Bs. As., 2/6/2004

VISTO el expediente Nº 142.376/04 del registro de este MINISTERIO DE JUSTICIA, SEGURIDAD Y DERECHOS HUMANOS, la Ley de Ministerios (t.o. 1992), modificatorias y complementarias, el PLAN ESTRATEGICO DE SEGURIDAD Y JUSTICIA 2004-2007, y

CONSIDERANDO:

Que dentro del PLAN ESTRATEGICO DE SEGURIDAD Y JUSTICIA 2004-2007, anunciado por el GOBIERNO NACIONAL, se encuentra como una de las políticas a ser desarrolladas el PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES.

Que este Ministerio se encuentra trabajando en el diseño e implementación de diversas medidas, con el objeto de generar oportunidades de trabajo y formación para los internos del SERVICIO PENITENCIARIO FEDERAL, y en la expansión de oportunidades de reinserción laboral y social de los internos penitenciarios.

Que entre dichas medidas, se encuentran el "Concurso de proyectos con los sectores productivos para la fabricación y venta masiva de bienes y servicios elaborados por internos penitenciarios", la Reforma en el gerenciamiento del Ente Cooperador Penitenciario (EN.CO.PE.), para dar más eficacia y transparencia al manejo de los recursos destinados al trabajo y la producción de los internos, y la incorporación de los egresados del sistema penitenciario y de sus familias a los planes sociales del gobierno vinculados a la generación de trabajo.

Que resulta necesario, para el logro del objetivo mencionado, la implementación de políticas y herramientas que coadyuven a su realización.

Que, a efectos de garantizar la eficiencia y eficacia de las medidas que se adopten en el marco del trabajo de los internos alojados en el ámbito de la DIRECCION NACIONAL DEL SERVICIO PENITENCIARIO FEDERAL, se estima necesario concentrar el control y supervisión de dichas tareas en un programa específico.

Que la presente se dicta en ejercicio de las facultades conferidas por el artículo 4º, inciso b) de la Ley de Ministerios (t.o. 1992) y sus modificatorias.

Por ello,

EL MINISTRO
DE JUSTICIA, SEGURIDAD
Y DERECHOS HUMANOS
RESUELVE:

Artículo 1º — Créase en el ámbito de este MINISTERIO DE JUSTICIA, SEGURIDAD Y DERECHOS HUMANOS, el PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES, el que dependerá de la SECRETARIA DE JUSTICIA Y ASUNTOS PENITENCIARIOS.

Art. 2º — Serán acciones del PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES:

a) Asistir al Secretario de Justicia y Asuntos Penitenciarios en todo lo referente a la implementación y desarrollo del Ente Cooperador Penitenciario (EN.CO.PE.), para dar más eficacia y transparencia al manejo de los recursos destinados al trabajo y la producción de los internos.

b) Asistir al Secretario de Justicia y Asuntos Penitenciarios en todo lo referente a la implementación y desarrollo del "Concurso de proyectos con los sectores productivos para la fabricación y venta masiva de bienes y servicios elaborados por internos penitenciarios".

c) Asistir al Secretario de Justicia y Asuntos Penitenciarios en todo lo referente a las acciones que resulten necesarias con el objeto de efectivizar la incorporación de los egresados del sistema penitenciario y de sus familias a los planes sociales del gobierno, vinculados a la generación de trabajo.

d) Asistir al Secretario de Justicia y Asuntos Penitenciarios en políticas, normas y procedimientos que incrementen la eficacia y la transparencia en la gestión del trabajo de los reclusos penitenciarios.

Art. 3º — A efectos de cumplir eficazmente con las acciones asignadas, el PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES podrá requerir a la DIRECCION NACIONAL DEL SERVICIO PENITENCIARIO FEDERAL, al ENTE COOPERADOR PENITENCIARIO y demás organismos dependientes de este Ministerio, toda la información y elementos necesarios para el cumplimiento de sus funciones.

Art. 4º — Asígnase al señor Juan José DE FILIPPI (DNI 12.945.942) las funciones de Coordinador del PROGRAMA NACIONAL DE TRABAJO EN CARCELES.

Art. 5º — Derógase la Resolución Ministerial Nº 253 de fecha 9 de marzo del corriente año, que crea el "PROGRAMA DE CULTURA Y TRABAJO", en el Expediente Nº 141.045/2004 del MINISTERIO DE JUSTICIA, SEGURIDAD Y DERECHOS HUMANOS.

Art. 6º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Gustavo Beliz.

PROCURACION GENERAL DE LA NACION

Resolución 635/2004

Acéptase la renuncia de la Fiscal de Primera Instancia titular de la Fiscalía Nacional en lo Civil y Comercial y Contencioso Administrativo Federal Nº 5 de la Capital Federal.

Bs. As., 26/5/2004

VISTO: El expediente letra P número 3745/03 - Caratulado "Iribarne de Buchanan María Cristina s/solicitud de certificados de servicios necesarios para iniciar trámite de jubilación" del Registro de la Mesa General de Entradas y Salidas de la Procuración General de la Nación,

Y CONSIDERANDO:

Que a fs. 9 la doctora María Cristina Iribarne, Fiscal Nacional de Primera Instancia en lo Civil y Comercial y Contencioso Administrativo Federal, titular de la Fiscalía Nº 5, presenta la renuncia a su cargo para acogerse al beneficio jubilatorio que ha obtenido de acuerdo con lo dispuesto por la ley 24.018. Que corresponde aceptarla a partir del 1º de junio del año 2004.

Que de las constancias agregadas se desprende que la magistrada ha cumplido con la presentación de las declaraciones juradas patrimoniales en tiempo y forma.

Que de todos los antecedentes reunidos, surge que no hay impedimento para dar curso a lo solicitado, y comunicar lo resuelto al Ministerio de Justicia.

Por todo lo expuesto, las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 211/04, arts. 11, 33, 65 inciso "e" —contrario sensu— y concordantes de la ley 24.946.

EL PROCURADOR GENERAL
DE LA NACION
RESUELVE:

I. — ACEPTAR, a partir del primero de junio de 2004, la renuncia presentada por la Doctora MARIA CRISTINA IRIBARNE, D.N.I. Nº 5.965.680, al cargo de Fiscal Nacional de Primera Instancia en lo Civil y Comercial y Contencioso Administrativo Federal, titular de la Fiscalía Nº 5 de Capital Federal.

II. — Recordar a la magistrada renunciante que por imperio de la ley 25.188, artículo 4º y el anexo 1 de la Res. Per. Nº 847/2000, deberá presentar en el lapso de treinta (30) días hábiles una nueva Declaración Jurada Patrimonial.

III. — Protocolícese, comuníquese al Ministerio de Justicia de la Nación con copia certificada de la nota de renuncia, a la Dirección de Recursos Humanos, a la Oficina de Liquidación de Haberes, notifíquese a la interesada, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial y oportunamente archívese. — Luis S. González Warcalde.

RESOLUCIONES SINTETIZADAS

COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES

Resolución 1472/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la empresa Rápido Yguazú Sociedad Argentina S.R.L. ha cumplido con la totalidad de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios y en la Resolución CNCT Nº 7/96, para la reinscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Reinscríbese a la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Setecientos (700).
Establécese que el plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución Nº CNCT Nº 7/96 para que Rápido Yguazú Sociedad Argentina S.R.L., acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción se computará a partir del 3 de mayo de 2004, operando en consecuencia su vencimiento el 31 de mayo de 2005.
Establécese que en función de lo dispuesto por la Resolución CNC Nº 1409/02, el presente acto no habilita la oferta y prestación de servicios internacionales, debiéndose en consecuencia proceder conforme la misma.

Resolución 1475/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la firma denominada Cooperativa Carlos Pellegrini Limitada ha acreditado el cumplimiento de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios, para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Mantiénese inscripta la empresa referida en el registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Ciento Treinta y Ocho (138).
Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96 para que Cooperativa Carlos Pellegrini Limitada acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 31 de diciembre de 2004.

Resolución 1476/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la firma denominada Trujillo Service Courier S.R.L. ha acreditado el cumplimiento de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Mantiénese inscripta a la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Trescientos Diez (310).
Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96 para que Trujillo Service Courier S.R.L., acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 29/4/2005.
Establécese, que en función de lo dispuesto por la Resolución CNC Nº 1409/02, el presente acto no habilita la oferta y prestación de servicios internacionales, debiéndose en consecuencia proceder conforme la misma.

Resolución 147/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la firma denominada Puntual S.R.L. ha acreditado el cumplimiento de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios, para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Mantiénese inscripta a la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Quinientos Cuarenta y Seis (546).
Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96 para que Puntual S.R.L., acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 31 de agosto de 2004.

Resolución 1478/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la firma denominada Osnaghi Servicios S.R.L. ha acreditado el cumplimiento de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios, para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Mantiénese inscripta a la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Ciento Sesenta y Nueve (169).
Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96 para que Osnaghi Servicios S.R.L., acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 29 de octubre de 2004.

Resolución 1479/2004-CNC

Bs. As., 26/5/2004

Declárase que la firma denominada Mail Express S.R.L. ha acreditado el cumplimiento de los requisitos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios, para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Mantiénese inscripta a la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Doscientos Cuarenta y Dos (242).
Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96, para que Mail Express S.R.L. acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 29 de abril de 2005.

Resolución 1540/2004-CNC

Bs. As., 27/5/2004

Declárase que la firma denominada Leccentro S.A. ha acreditado el cumplimiento de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios, para el mantenimiento de su inscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales. Mantiénese inscripta la empresa referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Setecientos Doce (712). Establécese que el vencimiento del plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96 para que Leccentro S.A. acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción operará el 31 de marzo de 2005.

Resolución 1541/2004-CNC

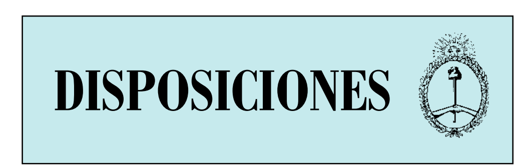
Bs. As., 7/6/2004

Aclárase que en los Artículos 1º y 4º de la Resolución CNC Nº 912 de fecha 30/3/2004, **donde dice** "Translyf - Transportadora de Luz y Fuerza - S.A.", **deberá leerse** "Translyf - La Transportadora de Luz y Fuerza - S.A."

Resolución 1547/2004-CNC

Bs. As., 28/5/2004

Dispónese la suspensión de la ejecución del acto dictado a través de la Resolución CNC Nº 536, del 23 de febrero de 2004.
Declárase que la empresa Salta Postal S.R.L. ha cumplido con la totalidad de los requisitos previstos en el Decreto Nº 1187/93 y sus modificatorios y en la Resolución CNCT Nº 7/96 para la reinscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.
Reinscríbese a la empresa antes referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número Quinientos Veinte (520).
Establécese que el plazo previsto por el Artículo 2º de la Resolución CNCT Nº 7/96, para que Salta Postal S.R.L. acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción, se computará a partir del 07 de abril de 2004 operando, en consecuencia, su vencimiento el 29 de abril de 2005.



Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SALUD PUBLICA

Disposición 2819/2004

Apruébanse los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.

Bs. As., 18/5/2004

VISTO la Ley nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios nros. 9.763/64, 150/92 y 177/93 y los Decretos nros. 1.490/92 y 341/92; y el Expediente nº 1-47-1110-1281-04-0 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que la fiscalización de los Establecimientos Productores, Importadores y Distribuidores de Especialidades Medicinales, a través de inspecciones técnicas, es un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad con que llegan al mercado los productos que elaboran, importan y distribuyen esos establecimientos.

Que dicha fiscalización debe cubrir aspectos relativos a condiciones de funcionamiento y sistemas de control de calidad utilizados por los establecimientos alcanzados por la normativa referida precedentemente

Que las acciones de control son responsabilidad de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), quien debe contar con un modelo que asegure: a) el control de las industrias con uniformidad de criterio y b) la neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas de regulación.

Que mediante la Disposición (ANMAT) nº 853/99 adoptaron las recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Farmacéutica aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1992.

Que como consecuencia de los avances tecnológicos resulta necesario adoptar las Recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control de 2003, aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud e informes de la PIC'S –Pharmaceutical Inspection Corporation Scheme-: PE 009-1 e ICH –International Conference on Harmonisation - Guía de GMP – Q7A.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nros. 1490/92 y 197/02.

Por ello;

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo 1º — Apruébanse los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos y sus anexos, que a continuación se detallan y forman parte integral de la presente Disposición:

Anexo I: Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos.

Anexo II: Calificación y Validación.

Anexo III: Liberación Paramétrica.

Anexo IV: Estándares para Ensayos Físico - Químicos.

Anexo V: Calificación de Proveedores de materiales de acondicionamiento para la Industria Farmacéutica.

Anexo VI: Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos activos.

Anexo VII: Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas.

Anexo VIII: Productos Fitoterápicos.

Anexo IX: Normas para la identificación por colores de envases de las drogas para uso anestesiológico y de las soluciones parenterales.

Anexo X: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Medicinales derivados de la sangre o del plasma.

Anexo XI: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Medicinales Biológicos para uso humano.

Art. 2º — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación; Cumplido, archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INAME

CONTENIDO

CONSIDERACIONES GENERALES

Los productos farmacéuticos autorizados para la comercialización, deben ser fabricados sólo por las industrias autorizadas por la A.N.M.A.T, cuyas actividades son inspeccionadas regularmente por la Autoridad Sanitaria Nacional competente.

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos en sus formas farmacéuticas definitivas, incluyendo los procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para el uso de ensayos clínicos.

Las Buenas Prácticas detalladas a continuación serán consideradas lineamientos generales, y ellas son adoptadas para cumplir las necesidades individuales. Las BPF como un todo, no cubren los aspectos de seguridad para el personal comprometido en la fabricación, ni para la protección ambiental; éstos están normalmente regulados por la Autoridad Nacional competente. Está también incorporado un nuevo concepto de análisis de peligros relacionados a la producción y seguridad del personal (Anexo I). El elaborador deberá garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente.

GLOSARIO

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos utilizados en esta guía, éstas pueden tener significados diferentes en otros contextos.

Acondicionamiento

Todas las operaciones, incluyendo el llenado y el rotulado, que un producto a granel tiene que pasar para convertirse en producto final. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en forma terminal, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento.

Area dedicada

Area que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y equipamientos, con procedimientos bien establecidos, controles y monitoreo. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de manejo de aire separados, pero no necesariamente implica que deba encontrarse en un edificio distinto y separado.

Area limpia

Area con control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construida y usada tal que se reduzca la introducción, generación, y retención de contaminantes dentro del área.

Autorización de comercialización

Documento legal emitido por la Autoridad Sanitaria Nacional competente, que establece la composición y formulación detallada del producto y las especificaciones de farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, e incluye detalles de materiales de acondicionamiento, rótulos y vida útil.

Calibración

Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, todos registrados y controlados. Los límites de aceptación del resultado de medición deben estar establecidos.

Calificación

Acción para evidenciar que las áreas, sistemas y equipos trabajan correctamente y que finalmente conducen a los resultados esperados. El sentido de la palabra "validación" a veces se extiende para incorporar el concepto de calificación.

Conciliación

Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales y la cantidad real producida o usada, permitiendo una variación normal previamente asignada.

Contaminación

Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro o sobre la materia prima o productos intermedios durante la producción, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento o distribución.

Contaminación cruzada

Contaminación de una materia prima, producto intermedio, o producto terminado con otra materia prima o producto durante la producción.

Control de Calidad

Ver sección 17.

Controles en proceso

Controles realizados durante la producción para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente y equipamiento pueden también ser contemplados como parte del control en proceso.

Cuarentena

Estado de las materias primas o materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel o terminados aislados físicamente o por otros medios efectivos, mientras se espera una decisión para su liberación o rechazo.

Elaboración/Fabricación

Todas las operaciones de transformación de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos, y los controles relacionados.

Elaborador/Fabricante

Establecimiento que lleva a cabo operaciones tales como producción, acondicionamiento, re-acondicionamiento, rotulado y re-rotulado de los productos farmacéuticos.

Esclusa

Espacio cerrado con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más ambientes, por ejemplo, de diferentes áreas limpias clasificadas, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos ambientes, cuando se necesita ingresar en ellas. Una esclusa está diseñada tanto para el uso de personas como de insumos y/o equipamiento.

Especificación

Lista de requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración deben cumplir. Estos sirven como una base para la evaluación de calidad.

Fórmula maestra

Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y los materiales de acondicionamiento, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, tanto como también las instrucciones de elaboración, incluyendo los controles en proceso.

Garantía de la calidad

Ver sección 1.

Ingrediente farmacéutico activo (API)

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que serán utilizadas en la fabricación de una forma farmacéutica, y que una vez utilizada, se transforma en un ingrediente activo de dicha forma farmacéutica. Tales sustancias son utilizadas para proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte la estructura y función del cuerpo.

Lote

Cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma tal que sea homogénea.

"A fines de control del producto terminado, un lote de un producto farmacéutico comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de materiales, y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado".

Nota:

Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista.

Materia prima

Toda sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico, pero excluyendo materiales de acondicionamiento.

Material de acondicionamiento

Todo material, incluyendo material impreso, empleado en el acondicionamiento de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios de acuerdo a si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

Número de Lote

Combinación distintiva de números y/o letras que identifica inequívocamente un lote tanto en los rótulos, su registro de lote y certificados de análisis correspondientes, etc.

Operación crítica

Operación en el proceso de fabricación que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

Parenterales de gran volumen

Solución o emulsión inyectable en base acuosa, estéril y apirogénica, destinada a la administración intravenosa, acondicionada en un recipiente para un único uso, que contiene un volumen igual o mayor a 100 ml, esterilizada terminalmente. Se consideran incluidas en esta definición infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, soluciones para diálisis peritoneal y soluciones para hemofiltración. No se incluye ningún producto de origen biológico.

Persona autorizada

Persona reconocida por la Autoridad Sanitaria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director Técnico del laboratorio titular del registro, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación.

Procedimiento operativo normatizado (PON)

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para llevar a cabo operaciones no necesariamente específicas para un dado producto o material (operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos PON pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción del lote.

Producción

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de materiales, a través del procesado y acondicionamiento hasta la obtención del producto terminado.

Producto a granel

Todo producto que ha completado todas las etapas del proceso, pero sin incluir el acondicionamiento final.

Producto intermedio

Producto procesado parcialmente que debe atravesar aún más etapas de fabricación, previo a convertirse en producto a granel.

Producto farmacéutico (medicinal)

Todo material o producto destinado al uso humano presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima para el uso en tal forma farmacéutica, que está sujeto al control de la legislación farmacéutica en cuanto a la elaboración, exportación y/o importación.

Producto terminado

Forma farmacéutica final que paso por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

Registro de lote

Todos los documentos asociados con la fabricación de un lote tanto del producto a granel como del producto terminado. Estos proveen la historia de cada lote del producto y de todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

Registro Maestro

Documento o conjunto de documentos que sirven de base para la documentación del lote.

Reprocesado

El retrabajo de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable proveniente de una etapa definida de producción, con el fin de que su calidad pueda ser aceptada.

Validación

Acción documentada, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipamientos, materiales, actividades o sistemas conducen realmente a los resultados previstos. (Ver **Calificación**).

GESTION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: FILOSOFIA Y ELEMENTOS ESENCIALES

En la industria de medicamentos la gestión de calidad, está comúnmente definida como el aspecto de la función de la gerencia que determina e implementa la política de calidad, por ejemplo la intención global y dirección de una organización en referencia a la calidad, formalmente expresada y autorizada por la gerencia superior.

Los elementos básicos de la gestión de calidad son:

• Una infraestructura apropiada o sistema de calidad, abarcando la estructura organizativa, procedimientos, procesos y recursos.

• Las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisfacerá los requerimientos de calidad. La totalidad de éstas acciones son denominadas garantía de la calidad.

Dentro de una organización, la garantía de la calidad sirve como una herramienta gerencial. En situaciones contractuales, la garantía de la calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.

El concepto de Garantía de la Calidad, Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad son aspectos inter-relacionados de la gestión de calidad. Ellos están descriptos aquí para enfatizar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de productos farmacéuticos.

1. GARANTIA DE LA CALIDAD

1.1 Principio. "Garantía de la calidad" es un concepto amplio que cubre todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Es la totalidad de las gestiones con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para su uso. Garantía de la calidad incorpora Buenas Prácticas de Fabricación y otros factores incluyendo aquellos que están fuera del alcance de este Anexo, tales como diseño y desarrollo de productos.

1.2 El sistema de garantía de calidad apropiado para el elaborador de productos farmacéuticos debe asegurar que:

(a) los productos farmacéuticos son diseñados y desarrollados en forma que condicen con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Buenas Prácticas Clínicas (GCP),

(b) las operaciones de producción y control son claramente especificadas en forma escrita y se adoptan los requerimientos de BPF,

(c) las responsabilidades gerenciales están claramente especificadas en las descripciones de trabajo,

(d) las gestiones para la elaboración, provisión y uso de las materias primas y materiales de empaque sean correctas,

(e) se llevan a cabo todos los controles necesarios en materias primas, productos intermedio y a granel, controles en proceso, calibraciones y validaciones,

(f) el producto final es correctamente elaborado y controlado de acuerdo a procedimientos definidos,

(g) los productos farmacéuticos no son vendidos o provistos antes que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con los requerimiento de la autorización de comercialización y otras regulaciones relevantes a la producción, control y liberación de productos farmacéuticos,

(h) las gestiones satisfactorias existen para asegurar tanto como sea posible, que los productos farmacéuticos son almacenados por el elaborador, distribuidos y subsecuentemente manejados tal que la calidad se mantenga durante su vida útil,

(i) hay un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad que regularmente evalúa la efectividad y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad,

(j) los desvíos son reportados, investigados y registrados,

(k) hay un sistema para aprobar cambios que pueden tener un impacto sobre la calidad del producto,

(l) se deben llevar a cabo evaluaciones regulares de la calidad de productos farmacéuticos con el objeto de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua

1.3 El elaborador debe asumir la responsabilidad por la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que los mismos sean aptos para el uso previsto cumpliendo con los requerimientos de la autorización de comercialización y que no pondrá en riesgo a los pacientes debido a seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad y requiere de la participación activa y el compromiso de todos los departamento y a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo de calidad se debe contar con un sistema de Garantía de la Calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de Garantía de la Calidad deben ser atendidas por personal competente y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuadas.

2. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS (BPF)

2.1 Dentro del concepto de Garantía de Calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPF, tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: Contaminación (en particular de contaminantes inesperados) y mezclas (confusión), causada, por ejemplo, por rótulos falsos colocados en envases. El texto de las BPF exige:

(a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;

(b) que se lleven a cabo calificaciones y validaciones;

(c) todos los recursos necesarios son provistos, incluyendo:

I. Personal entrenado y apropiadamente calificado,

II. Instalaciones y espacios adecuados,

III. Servicios y equipamientos apropiados,

IV. Rótulos, envases y materiales apropiados,

V. Instrucciones y procedimientos aprobados,

VI. Transporte y depósito apropiados,

VII. Personal, laboratorios y equipamiento adecuado para controles en proceso;

(d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sean específicamente aplicables a los medios de producción disponibles;

(e) que los operadores estén entrenados para efectuar correctamente los procedimientos;

(f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidos han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

(g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten conocer la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;

(h) que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;

(i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta;

(j) que se estudie todo reclamo contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan

3. SANITIZACION E HIGIENE

3.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, locales, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.

4. CALIFICACION Y VALIDACION

4.1 De acuerdo con las BPF, cada compañía farmacéutica debe identificar que trabajos de calificación y validación son requeridos para probar que los aspectos críticos de sus operaciones particulares son controlados. Debe emplearse un enfoque de análisis de riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación. (Ver Anexo I y II).

4.2 Los elementos claves de un programa de calificación y validación de una compañía, deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

4.3 La calificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada que:

(a) los locales, sistemas de soporte, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos para las BPF (calificación de diseño o DQ);

(b) los locales, sistemas de soporte y equipamiento han sido construidos e instalados en cumplimiento con las especificaciones de su diseño (calificación de instalación o IQ);

(c) los locales, sistemas de soporte y equipamiento operan de acuerdo con las especificaciones de su diseño (calificación operacional u OQ);

(d) un proceso específico producirá consistentemente un producto con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso, también llamado calificación de funcionamiento o PQ).

4.4 Cualquier aspecto de operación, incluyendo cambios significativos en los locales, instalaciones, equipamiento o procesos, los cuales puedan afectar la calidad del producto directa o indirectamente, debe estar calificado y validado.

4.5 La calificación y validación no deben considerarse excluyentes. Deben basarse en una revisión anual y se debe seguir un programa continuo para su implementación.

4.6 El compromiso de mantener un estado de validación continua debe estar especificado en la documentación relevante de la compañía, como el manual de calidad o un plan maestro de validación

4.7 La responsabilidad de llevar a cabo la validación debe estar claramente definida.

4.8 Estudios de validación son una parte esencial de las BPF y deben ser conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados.

4.9 Se debe preparar y guardar un reporte escrito, resumiendo los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas.

4.10 Los procesos y procedimientos deben estar establecidos en base a los resultados de la validación realizada.

4.11 Es de importancia crítica prestar particular atención a la validación de métodos analíticos de ensayo, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.

5. RECLAMOS

5.1 Principio. Todos los reclamos y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben estar cuidadosamente examinadas de acuerdo con procedimientos operativos normatizados y se deben tomar las acciones correctivas correspondientes.

5.2 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todos los reclamos y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si esta persona es diferente de la persona autorizada, entonces ésta debe ser informada acerca de todo reclamo, investigación, o retiro de productos.

5.3 Se debe contar con procedimientos operativos normatizados que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de reclamo referente a posibles defectos del mismo.

5.4 Se debe prestar especial atención para establecer si una queja fue causada por falsificación.

5.5 Cualquier queja concerniente a un producto defectuoso debe ser registrada con todos los detalles originales e investigada minuciosamente. La persona responsable de control de calidad debe estar involucrada normalmente en la revisión de dichas investigaciones.

5.6 Si se descubre o sospecha de un producto defectuoso en un lote de producción, debe considerarse la necesidad de constatar otras elaboraciones, para determinar si estas también han sido afectadas.

5.7 La acción apropiada a seguir debe tomarse después de una investigación y evaluación del reclamo, posiblemente esta acción incluya retiro de productos del mercado.

5.8 Todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de un reclamo deben ser registradas y referenciadas a los registros de producción correspondientes.

5.9 Los registros de reclamos deben ser revisados regularmente para cualquier identificación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención y que pueden justificar el retiro de productos de mercado.

5.10 La Autoridad Sanitaria Nacional debe ser informada si un elaborador está considerando acciones a seguir, teniendo en cuenta cualquier problema serio que afecte la calidad de un producto.

6. RETIRO DE PRODUCTOS

6.1 Principio. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

6.2 La persona autorizada debe ser responsable de la ejecución y coordinación de retiros. Esta debe tener personal suficiente para tratar todos los aspectos de los retiros con el grado apropiado de urgencia.

6.3 Deben establecerse procedimientos operativos normatizados, los cuales serán revisados y actualizados regularmente, para la organización de cualquier actividad de retiro. Las operaciones de retiro deben ser capaces de iniciarse prontamente en el nivel de la cadena de distribución donde se encuentre el producto.

6.4 Debe ser incluida una instrucción en los procedimientos operativos normatizados para almacenar productos retirados en un área segregada y segura mientras se decide su destino.

6.5 Todas las autoridades competentes de todos los países a los cuales un producto dado ha sido distribuido, deben ser informadas prontamente de cualquier intención para retirarlo porque es, o se sospecha de ser, defectuoso.

6.6 Los registros de distribución deben estar rápidamente disponibles para la persona autorizada y ellos deben contener suficiente información sobre mayoristas y clientes abastecidos directamente (incluyendo, para los productos de exportación, aquellos quienes han recibido muestras para pruebas clínicas y médicas) para permitir un retiro efectivo.

6.7 El progreso del proceso de retiro del producto del mercado, debe ser monitoreado y registrado. Los registros deben incluir el destino del producto. Se debe editar un reporte final que incluya una conciliación entre las cantidades de los productos entregados y devueltos.

6.8 La efectividad de los planes para los retiros debe ser controlada y evaluada periódicamente.

7. CONTRATO DE PRODUCCION Y ANALISIS

7.1 Principio. El contrato de producción y análisis (sólo los autorizados por la Autoridad Sanitaria Nacional) debe estar correctamente definido, acordado y controlado para evitar malos entendidos que puedan influir en un producto, trabajo o análisis de calidad no satisfactorio.

Generalidades

7.2 Todas las gestiones para el contrato de fabricación y análisis incluyendo cualquier cambio propuesto en lo técnico u otros arreglos, deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización para el producto concerniente.

7.3 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditorías las instalaciones del contratado.

7.4 En el caso del análisis por contrato, la aprobación final para su liberación debe estar dada por la persona autorizada.

Contratante

7.5 El contratante es responsable de evaluar la competencia del contratado para llevar a cabo el trabajo o ensayos requeridos exitosamente, para la aprobación de actividades por contrato y para asegurarse mediante el contrato que los principios de las BPF descriptos en esta guía sean cumplidos.

7.6 El contratante debe proveer al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas conforme a la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurar que el contratado tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, trabajo o ensayos que podrían causar un peligro a las instalaciones, equipamiento, personal y otros materiales o productos.

7.7 El contratante debe asegurar que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratado cumplan con las especificaciones establecidas en la autorización de comercialización y que el producto ha sido liberado por la persona autorizada.

Contratado

7.8 El contratado debe tener instalaciones, equipamiento, conocimiento y experiencia adecuada y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratado. El contrato de elaboración debe ser tomado solamente por un elaborador que cuente con autorización de elaboración de la Autoridad Sanitaria Nacional.

7.9 El contratado no debe pasar a un tercero ninguna parte de los trabajos confiados.

7.10 El contratado debe evitar cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad de un producto fabricado y/o analizado para el contratante.

Contrato

7.11 Debe haber un contrato escrito entre el contratante y el contratado, el cual establezca claramente las responsabilidades de cada parte.

7.12 El contrato debe establecer la forma en la cual la persona autorizada, libera cada lote de producto para la venta o extiende un certificado de análisis, ésta ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote ha sido fabricado y controlado en cumplimiento con los requisitos de la autorización de comercialización.

7.13 Los aspectos técnicos del contrato deben ser escritos en forma apropiada por personas competentes con conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y las BPF.

7.14 Todos los arreglos para la producción y análisis deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización y lo acordado entre ambas partes.

7.15 El contrato debe describir claramente la responsabilidad del contratante en la compra, control y liberación de materiales y tiene la responsabilidad de muestrear y analizar productos intermedios y terminados.

7.16 Los registros de producción, análisis, distribución y muestras de referencia deben ser guardados por el contratante. Cualquier registro relevante para investigar la calidad de un producto en caso de reclamos o sospecha de defecto debe ser accesible y estar especificado en los procedimientos de reclamo o defecto del contratante.

7.17 El contrato debe describir el manejo de materias primas, intermedios, productos a granel y productos terminados, si son rechazados. También debe describir el procedimiento a seguir si el análisis demuestra que el producto controlado debe ser rechazado.

8. AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD

8.1 Principio. El objetivo de la autoinspección es evaluar el cumplimiento del fabricante con la BPF en todos los aspectos de producción y control de calidad.

El programa de autoinspección debe ser diseñado para detectar cualquier inconveniente en la implementación de las BPF y para recomendar las acciones correctivas necesarias. Las autoinspecciones deben ser realizadas rutinariamente y tal vez, realizarse además en ocasiones especiales, por ejemplo: en casos de retiros de productos o repetidos rechazos, o cuando se anuncia una inspección por las autoridades sanitarias. El equipo responsable para la autoinspección debe consistir en personal que pueda evaluar la implementación de las BPF objetivamente. Se deben implementar todas las recomendaciones para la toma de acciones correctivas. El procedimiento para la autoinspección debe ser documentado y debe existir un programa de continuidad efectiva.

Elementos para la autoinspección

8.2 Instrucciones escritas para la autoinspección deben ser establecidas para proveer un estándar de requisitos mínimos y uniformes. Estos pueden incluir cuestionarios sobre requerimientos de las BPF que cubran al menos los siguientes ítems:

(a) personal;

(b) instalaciones que incluyan las destinadas al personal;

(c) mantenimiento de edificios y equipamiento;

(d) almacenamiento de materias primas y productos terminados;

(e) equipamiento;

(f) producción y controles en proceso;

(g) control de calidad;

(h) documentación;

(i) sanitización e higiene;

(j) programas de validación y revalidación;

(k) calibración de instrumentos o sistemas de medidas;

(l) procedimientos de retiro del mercado;

(m) manejo de reclamos;

(n) control de rótulos;

(o) resultado de autoinspecciones previas y cualquier acción correctiva tomada.

Equipo de autoinspección

8.3 La dirección de la empresa debe designar un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPF. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o personas ajenas a ella.

Frecuencia de autoinspección

8.4 La frecuencia debe ser establecida en un procedimiento operativo normatizado. La autoinspección debe realizarse, por lo menos, una vez al año.

Reporte de autoinspección

8.5 Al finalizar se debe hacer un reporte que incluya:

(a) resultados de autoinspecciones;

(b) evaluación y conclusiones;

(c) acciones correctivas recomendadas.

Acciones de seguimiento

8.6 Debe existir un programa de seguimiento efectivo. La Dirección de la compañía debe evaluar tanto el reporte de la autoinspección como las acciones correctivas recomendadas.

Auditorías de calidad

8.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad. Una auditoría de calidad consiste en un examen y evaluación de toda la parte del sistema de calidad con un propósito específico de mejorarlo. Una auditoría de calidad es conducida, generalmente por especialistas externos o independientes, o un equipo designado por la gerencia para este propósito. Tal auditoría también puede extenderse a proveedores y contratados.

Auditoría de proveedores y aprobación

8.8 La persona responsable de garantía de calidad debe tener la responsabilidad, junto con otros departamentos relevantes, de la aprobación de proveedores, quienes deben proveer confiablemente las materias primas y materiales de acondicionamiento que reúnen las especificaciones establecidas y aquellos servicios que afecten directamente o puedan comprometer la calidad del producto y/o las BPF.

8.9 Los proveedores deben ser evaluados antes de ser aprobados e incluidos en el registro de proveedores aprobados. Para su evaluación se debe tener en cuenta el historial del proveedor y la naturaleza de los materiales y/o servicios a ser provistos. Si se requiere una auditoría, en esta se debe determinar la capacidad del proveedor para cumplir con los estándares de BPF. (Ver Anexo V para la auditoría y calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento).

9. PERSONAL

9.1 Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de Garantía de Calidad adecuado, las BPF y Control de Calidad de productos farmacéuticos e ingredientes activos dependen de los recursos humanos. Por esta razón, debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo las tareas para las cuales el elaborador es responsable. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas y entendidas por las personas concernientes y registradas como descripciones escritas.

Generalidades

9.2 El elaborador debe tener un número adecuado de personal con las calificaciones y experiencias prácticas necesarias y con sus responsabilidades definidas.

9.3 Todo personal responsable debe tener obligaciones específicas registradas en descripciones escritas y autoridad adecuada para llevar a cabo sus responsabilidades. Sus obligaciones pueden ser delegadas a jefes designados con un nivel satisfactorio de calificación. No deben existir vacíos o superposiciones en las responsabilidades del personal concerniente con la aplicación de las BPF. El elaborador debe contar con un organigrama.

9.4 Todo el personal debe conocer los principios de las BPF con relación a sus trabajos y recibir entrenamiento inicial y continuo, incluyendo instrucciones de higiene relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe estar motivado para apoyar el establecimiento y mantenimiento de estándares de alta calidad.

9.5 Se deben tomar medidas para prevenir la entrada a personas no autorizadas a las áreas de producción, depósito y control de calidad. El personal que no trabaje en estas áreas no debe usarlas como pasillo.

Personal clave

9.6 El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad y la persona autorizada. Los puestos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y control de calidad deben ser independientes uno del otro. En grandes organizaciones puede ser necesario delegar algunas de las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.

9.7 El personal clave responsable de supervisar la fabricación y control de calidad de productos farmacéuticos, debe poseer las cualidades de una educación científica y experiencia práctica requerida por la Legislación Nacional.

9.8 El jefe de producción y el de control de calidad generalmente tienen algunas responsabilidades compartidas, o conjuntamente ejercidas relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, dependiendo de las regulaciones nacionales:

(a) la autorización de procedimientos operativos normatizados y otros documentos, incluyendo las modificaciones;

(b) monitoreo y control del medio ambiente de fabricación;

(c) higiene de la planta;

(d) procesos de validación y calibración de aparatos analíticos;

(e) entrenamiento incluyendo la aplicación y principios de garantía de calidad;

(f) aprobación y monitoreo de proveedores de materiales;

(g) aprobación y monitoreo del contrato de los fabricantes;

(h) establecimiento y vigilancia de condiciones de almacenamiento para materiales y productos;

(i) funcionamiento y evaluación de controles en proceso;

(j) archivo de registros;

(k) monitoreo del cumplimiento con los requisitos de las BPF;

(l) inspección, investigación y toma de muestras para monitorear los factores que puedan afectar la calidad del producto.

9.9 El jefe de producción generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

(a) asegurar que los productos se elaboren y almacenen de acuerdo a la documentación apropiada para obtener la calidad requerida;

(b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción, incluyendo los controles en proceso, y asegurar su estricta implementación;

(c) asegurar que los registros de producción se evalúen y firmen por la persona designada;

(d) controlar el mantenimiento del departamento, locales y equipamiento;

(e) asegurar que las validaciones de los procesos y las calibraciones de los equipos de control se realicen, y se registren los reportes;

(f) asegurar que se lleve a cabo el entrenamiento del personal de producción, inicial y continuo, requerido y que se adapte de acuerdo a las necesidades.

9.10 El jefe de control de calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

(a) aprobar o rechazar materias primas, materiales de acondicionamiento y productos intermedios, a granel y terminados, en relación con sus especificaciones;

(b) evaluar los registros de producción;

(c) asegurar que se lleven a cabo todas las evaluaciones necesarias;

(d) aprobar instrucciones de muestreos, especificaciones, métodos de análisis y otros procedimientos de control de calidad;

(e) aprobar y monitorear los análisis llevados a cabo por contrato;

(f) controlar el mantenimiento del departamento, locales y equipamiento;

(g) asegurar que las validaciones apropiadas incluyendo las de procedimientos analíticos y que se lleven a cabo calibraciones del equipamiento de control;

(h) asegurar que se lleve a cabo el entrenamiento del personal de control de calidad, inicial y continuo, requerido y que se adapte de acuerdo a las necesidades.

Otras obligaciones de control de calidad se resumen en las secciones 17.3 y 17.4.

9.11 La persona autorizada es responsable de cumplir con los requerimientos técnicos y regulatorios relacionados a la calidad de los productos terminados y la aprobación para la liberación de dichos productos para la venta.

9.12 La persona autorizada estará involucrada en otras actividades incluyendo las siguientes:

(a) implementación (y cuando sea necesario, establecimiento) del sistema de calidad;

(b) participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;

(c) supervisión de auditorías internas regulares o autoinspecciones;

(d) vigilancia del departamento de control de calidad;

(e) participación de auditorías externas;

(f) participación en programas de validación.

9.13- La función de la aprobación para la liberación de un lote o producto terminado, pueden ser delegadas a una persona designada con cualidades y experiencia apropiadas, quien liberará el producto de acuerdo con un procedimiento operativo normatizado. Esto normalmente se realiza bajo garantía de calidad por medio de una revisión del lote.

9.14- La persona responsable para aprobar un lote para su liberación debe siempre asegurar que sean reunidos los siguientes requerimientos:

(a) se han reunido los requerimientos de la autorización de comercialización y de elaboración del producto, en el lote correspondiente;

(b) se han seguido los principios y guías de las BPF;

(c) que los principales procesos de control y elaboración han sido validados;

(d) todos los controles y evaluaciones necesarios han sido llevados a cabo, y las condiciones de producción y registros de producción han sido tenidos en cuenta;

(e) cualquier cambio planeado o desviaciones en la elaboración o control de calidad han sido notificados de acuerdo con un sistema de reporte definido antes que cualquier producto sea liberado;

(f) que para cubrir los cambios planeados y desviaciones se han llevado a cabo muestreo, inspección, pruebas y controles adicionales;

(g) toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas necesarias;

(h) las auditorías apropiadas, autoinspecciones y verificación de programas se han llevado a cabo por el personal entrenado y experimentado;

(i) la aprobación ha sido emitida por el jefe de control de calidad;

(j) que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo cualquiera que no esté especialmente asociado con la salida directa del lote de producción bajo revisión (ej: subdivisión de rendimiento del lote, factores asociados con la dirección de producción continua)

10. ENTRENAMIENTO

10.1 El elaborador debe proveer entrenamiento acorde a un programa escrito para todo el personal que tenga tareas en áreas productivas o dentro de los laboratorios de control de calidad (incluyendo los técnicos, personal de mantenimiento y de limpieza) y para otro personal que lo requiera.

10.2 Aparte de un entrenamiento básico teórico y práctico de BPF, el personal recientemente incorporado debe recibir el entrenamiento apropiado a las tareas asignadas a ellos. También se debe dar entrenamiento continuo y determinar periódicamente su efectividad práctica. Se debe disponer de un programa de entrenamiento aprobado. Los registros de entrenamiento deben ser guardados.

10.3 Se debe dar un entrenamiento específico al personal que trabaja en áreas donde exista riesgo de contaminación, ej.: áreas limpias o áreas donde se manipulan activos altamente tóxicos, infecciosos o materiales sensibilizantes.

10.4 El concepto de garantía de la calidad y todas las medidas que ayudan a su entendimiento e implementación, se deben discutir completamente durante las sesiones de entrenamiento.

10.5 Los visitantes o personal no entrenado deben preferentemente no tener acceso a las áreas productivas y de control de calidad. Si esto es inevitable, se les debe dar la información pertinente por adelantado (particularmente acerca de higiene personal) y la ropa protectora indicada. Se los debe supervisar atentamente.

10.6 El personal contratado y consultado debe ser calificado para el servicio que ellos proveen. Esta evidencia debe ser incluida en los registros de entrenamiento.

11. HIGIENE PERSONAL

11.1 Todo el personal, antes y durante su empleo debe realizarse exámenes de salud. El personal que realiza inspecciones visuales debe realizarse exámenes periódicos pertinentes.

11.2 Todo el personal debe estar entrenado en prácticas de higiene personal. Un alto nivel de higiene personal debe ser observado por todos aquellos que se hallan relacionados con procesos de elaboración. En particular, el personal debe estar instruido para lavarse las manos antes de entrar a las áreas productivas. Las señalizaciones para este efecto deben ser claras y visibles, observando las instrucciones correspondientes.

11.3 No se debe permitir manejar materias primas, materiales de acondicionamiento, materiales en proceso o productos medicinales a aquellas personas que muestren en algún momento la apariencia de tener una enfermedad evidente o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la calidad de los productos, hasta que dichas condiciones no sean consideradas un riesgo.

11.4 Todos los empleados deben estar instruidos y estimulados a reportar inmediatamente a su supervisor cualquier condición (relacionada con la planta, equipamiento o personal) que ellos consideren pueda afectar adversamente la calidad de los productos.

11.5 Todo el personal debe contar con guantes apropiados a fin de evitar el contacto directo entre las manos del operario y las materias primas, materiales de acondicionamiento primario y productos intermedios o a granel.

11.6 Para asegurar la protección de los productos frente a la contaminación, el personal debe vestir ropa limpia apropiada a las tareas que desempeña, incluyendo cubre cabello apropiado. Las ropas usadas, si son re-utilizables, deben guardarse en contenedores o envases separados y cerrados hasta que sean apropiadamente lavadas, y si es necesario, desinfectadas o esterilizadas.

11.7 No se permite fumar, comer, beber, mascar, y mantener plantas, comida, bebida, materiales para fumar y medicamentos personales en áreas de elaboración, laboratorios y depósitos o en cualquier otra área donde puedan influenciar adversamente la calidad del producto.

11.8 Los procedimientos de higiene personal incluyendo el uso de ropa de protección deben ser aplicados a todo el personal que ingresa a las áreas de producción, tanto si son empleados temporarios, permanentes o no empleados, ej. Empleados contratados, visitantes, gerentes de categoría e inspectores.

12. LOCALES

12.1 Principio. Los locales deben estar ubicados, diseñados, destinados, construidos, adaptados y mantenidos para que los mismos sean aptos para realizar las operaciones.

Generalidades

12.2 La distribución y el diseño de los locales debe apuntar a disminuir el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación, contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

12.3 Donde el polvo es generado (ej. durante el muestreo, pesada, mezclado y operaciones de proceso, envasado de polvos), se deben tomar medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

12.4 Los locales deben situarse en un ambiente que, considerado junto con medidas para proteger el proceso de elaboración, presente un riesgo mínimo para causar cualquier contaminación de materiales o productos.

12.5 Los locales usados para la elaboración de producto terminado deben ser convenientemente diseñados y construidos para facilitar la correcta sanitización.

12.6 Los locales deben ser cuidadosamente mantenidos, y se debe asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento, no presenten ningún peligro a la calidad de los productos.

12.7 Los locales deben ser limpiados, y donde sea aplicable desinfectados, de acuerdo a procedimientos operativos normatizados. Los registros deben ser mantenidos.

12.8 El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados tal que no influyan negativamente, directa o indirectamente, ni a los productos farmacéuticos durante su elaboración y almacenamiento, ni el correcto funcionamiento del equipamiento.

12.9 Los locales deben ser diseñados y equipados para proporcionar la máxima protección contra la entrada de insectos, pájaros y otros animales. Debe haber un procedimiento operativo normatizado para el control de roedores y plagas.

12.10 Los locales deben ser diseñados para garantizar un flujo lógico de materiales y del personal.

Areas Auxiliares

12.11 Las salas de descanso y refrigerio deben estar separadas de las áreas de elaboración y control.

12.12 Las instalaciones para el cambio y almacenado de ropa y para propósitos de lavado y sanitarios deben ser fácilmente accesibles y apropiadas para el número de usuarios. Los cuartos de baño no deben estar comunicados directamente con las áreas productivas y de depósito.

12.13 Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción. Siempre que las partes y herramientas sean almacenadas en las áreas de producción, estas deben ser guardadas en cuartos o armarios reservados para tal uso.

12.14 Los alojamientos de animales (bioterios) deben estar bien aislados de otras áreas, con entradas (acceso de animales) e instalaciones de manejo de aire independientes.

Areas de depósito

12.15 Las áreas de depósito deben ser de capacidad suficiente para permitir un almacenamiento ordenado de varias categorías de materiales y productos con correcta separación y segregación: materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, graneles y producto terminado, productos en cuarentena y productos aprobados, rechazados, de devolución o retiros del mercado.

12.16 Las áreas de depósito deben ser diseñadas o adaptadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias, secas y suficientemente iluminadas y mantenidas a temperaturas compatibles con los elementos almacenados. Donde sean requeridas condiciones especiales de almacenamiento (ej.: temperatura y humedad) estas deben ser provistas, controladas, monitoreadas y registradas.

12.17 Las zonas de recepción y expedición deben estar separadas, y además deben proteger a los materiales y productos de las condiciones ambientales externas. Las áreas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para, cuando sea necesario, permitir la limpieza de los contenedores de los materiales entrantes antes de su almacenamiento.

12.18 Cuando el estado “en cuarentena” se asegure mediante el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente indicadas y su acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema reemplazante de la cuarentena física debe brindar una seguridad equivalente.

12.19 Se debe mantener segregado el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devoluciones.

12.20 Los materiales altamente activos y radioactivos, psicotrópicos y estupefacientes, otras drogas peligrosas y sustancias que presenten especial riesgo de abuso, fuego o explosión, deben ser almacenadas en áreas seguras.

12.21 Los materiales de acondicionamiento impresos son considerados críticos y se debe prestar especial atención.

12.22 Normalmente debe haber un área de muestreo separada para las materias primas.

Areas de pesada

12.23 La pesada de materias primas y la estimación del rendimiento por pesada deben ser realizadas en áreas de pesada separadas destinadas para tal fin, por ejemplo, provistas para el control de polvo. Tales áreas pueden ser parte de uno de los depósitos o áreas de producción.

Areas de Producción

12.24 Para minimizar el riesgo de un peligro médico serio debido a la contaminación cruzada, se debe disponer de áreas dedicadas para la elaboración de productos farmacéuticos particulares como aquellos conteniendo materiales altamente sensibilizantes (ej: Penicilinas), preparaciones biológicas (ej: microorganismos vivos) o materiales altamente activos tales como hormonas, algunos antibióticos y citotóxicos. En casos excepcionales puede ser aceptado el principio del “trabajo en campaña” (separación en el tiempo) en las mismas instalaciones, siempre que se tomen las precauciones específicas y sean hechas las validaciones necesarias (incluyendo validación de limpieza). La elaboración de productos tóxicos tales como, pesticidas y herbicidas, no se deben permitir en los locales usados para la elaboración de productos farmacéuticos.

12.25 Los locales deben ser distribuidos de forma tal que permitan que la elaboración se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico, que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

12.26 La adecuación del trabajo y del lugar de almacenamiento en proceso, debe permitir la ubicación lógica y ordenada del equipamiento y materiales para minimizar el riesgo de la confusión entre diferentes productos farmacéuticos o sus componentes, para evitar la contaminación cruzada, y minimizar el riesgo de la omisión o mala aplicación de cualquier etapa de elaboración o control.

12.27 Donde las materias primas y los materiales de acondicionamiento primario, y los productos intermedios o a granel son expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas, sin grietas, ni empalmes abiertos, no deben liberar partículas de material, y deben facilitar la limpieza y, en caso de ser necesario, la fácil y eficaz desinfección.

12.28 Las cañerías, los montajes de luz, los puntos de ventilación y otros servicios deben estar diseñados y situados para evitar la creación de hendiduras que sean dificultosas para limpiar. Si es posible, para el propósito de su mantenimiento, éstos deben ser accesibles por fuera de las áreas de elaboración.

12.29 Los desagües deben ser de las medidas adecuadas, diseñados y equipados para prevenir el reflujo. Los canales abiertos deben ser evitados cuando sea posible, pero si estos son necesarios deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.

12.30 Las áreas de producción deben ser ventiladas efectivamente con equipos de control de aire (incluyendo filtración del aire al nivel suficiente para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada, como así también el control de temperatura y, donde sea necesario, humedad), apropiados para el manipuleo de productos, para las operaciones emprendidas y para el medio ambiente externo. Estas áreas deben ser monitoreadas regularmente durante los períodos de producción y no producción, para asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

12.31 Los locales de acondicionamiento de productos farmacéuticos deben estar diseñados específicamente y con una distribución adecuada para evitar la mezcla o contaminación cruzada.

12.32 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente cuando se lleven a cabo controles visuales en línea.

Areas de Control de Calidad

12.33 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. Las áreas donde se realicen ensayos biológicos, microbiológicos o con radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

12.34 Los laboratorios de control de calidad deben estar diseñados para la demanda de las operaciones que van a llevarse a cabo en ellos. Debe ser concedido suficiente espacio para evitar las mezclas y la contaminación cruzada. Allí, debe haber un espacio adecuado para almacenar muestras, sustancias y materiales de referencia (si fuese necesario con refrigeración), solventes, reactivos y registros.

12.35 En el diseño de los laboratorios se debe tomar en cuenta la adecuación de los materiales de construcción, prevención de vapores y ventilación. Allí debe estar separado el suministro de aire del de producción. Es necesario separar las unidades manejadoras de aire y otros abastecimientos para laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos.

12.36 Para los instrumentos, podría ser necesario un cuarto separado para protegerlos contra interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con excesiva humedad y otros factores externos, o donde sea necesario aislar los instrumentos.

13. EQUIPAMIENTO

13.1 El equipamiento debe estar localizado, diseñado, construido, adaptado y mantenido para satisfacer las operaciones que se lleven a cabo. La distribución y la disposición del equipamiento debe apuntar a minimizar el riesgo de errores y permitir la limpieza efectiva y mantenimiento para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

13.2 Los equipos deben estar instalados de una manera tal que se minimice cualquier riesgo de error o de contaminación.

13.3 En las tuberías fijas debe indicarse claramente el contenido y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.

13.4 Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones no intercambiables o adaptadores para gases o líquidos peligrosos.

13.5 Deben estar disponibles balanzas y otros equipos de medición, calibrados con una frecuencia programada, de rango y precisión adecuados para operaciones de producción y control.

13.6 Los equipos de producción deben limpiarse a fondo con una frecuencia programada.

13.7 Los equipos y los instrumentos de laboratorio deben ser adecuados a los métodos de prueba emprendidos.

13.8 Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados tal que no sean una fuente de contaminación.

13.9 El equipo de producción no debe presentar ningún peligro para los productos. Las partes del equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas, aditivas, o absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto.

13.10 Los equipos defectuosos se deben quitar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como defectuosos para evitar su uso.

13.11 Los equipos cerrados deben utilizarse siempre que sea apropiado. Donde se utilice un equipo abierto o cuando se proceda a la apertura del equipo, se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación.

13.12 Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

13.13 Se deben guardar los planos actualizados de los equipos críticos y sistemas de soporte.

14. MATERIALES

14.1 Principio. El principal objetivo de las plantas farmacéuticas es elaborar productos finales para uso en pacientes a partir de una combinación de materiales (desde las materias primas hasta el acondicionamiento).

14.2 Los materiales incluyen materias primas, materiales de acondicionamiento, gases, solventes, excipientes, reactivos y materiales de rotulado.

Generalidades

14.3 Los materiales usados para operaciones, tales como limpieza, lubricación de equipos y control de plagas, no deben estar en contacto directo con los productos. Tales materiales deben ser de grado adecuado para minimizar los riesgos en la salud (por ej. grado alimenticio).

14.4 Todos los materiales y productos terminados deben ser puestos en cuarentena, inmediatamente después de ser recibidos o procesados hasta que sean liberados para uso o distribución.

14.5 Todos los materiales y productos deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas establecidas por el elaborador y en forma ordenada, para permitir separar partidas y rotación de stock por la regla de “primero vence, primero sale”.

14.6 El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe ser la adecuada para el uso destinado.

Materias primas

14.7 La adquisición de materias primas es una operación importante que debe involucrar gente con conocimiento particular y minucioso de los productos y de los proveedores.

14.8 Las materias primas deben ser adquiridas sólo a proveedores calificados y, cuando sea posible, directamente al elaborador. Se recomienda que las especificaciones de las mismas sean las establecidas por el elaborador del producto farmacéutico.

14.9 En cada envío, se debe controlar al menos la integridad del embalaje, el sellado y la correspondencia entre la orden, el remito y los rótulos del proveedor.

14.10 Todos los materiales ingresados deben ser verificados para asegurar que el envío corresponde a la orden de compra. Los contenedores deben limpiarse, cuando sea necesario, y rotulados con la información preestablecida. Cuando se adosen rótulos adicionales al contenedor, la información original no debe perderse.

14.11 Los daños a los contenedores y cualquier otro problema que pueda afectar a la calidad de los materiales deben ser registrados y reportados al departamento de control de calidad e investigados.

14.12 Si una entrega de material proviene de lotes diferentes, cada lote debe ser considerado independientes para el muestreo, control y liberación.

14.13 Las materias primas deben ser rotuladas en el área de depósito. Los rótulos deben tener la siguiente información:

(a) nombre designado del producto y, cuando sea aplicable, el código de referencia interno;

(b) número de lote dado por el proveedor y, cuando se recibe, el control o número de lote dado por el elaborador, para documentar y asegurar la trazabilidad;

(c) el estado del contenido (p.ej en cuarentena, en control, liberado, rechazado, devuelto, recolectado);

(d) la fecha de vencimiento y la fecha de re-análisis.

Cuando se usan sistemas de almacenamiento, completamente computarizados, no toda la información anterior necesita estar de forma legible en el rótulo.

14.14 Deben existir procedimientos apropiados o medidas para asegurar la identidad de los contenidos para cada contenedor de materias primas. Los contenedores desde los cuales las muestras son tomadas deben ser identificados.

14.15 Las materias primas sólo deben ser liberadas por el departamento de control de calidad dentro de su vida útil.

14.16 Las materias primas deben ser dispensadas sólo por las personas designadas, siguiendo un procedimiento operativo normatizado para asegurar que los materiales correctos sean precisamente pesados o medidos dentro de contenedores limpios y correctamente rotulados.

14.17 Cada material dispensado y el peso o volumen deben ser independientemente verificados y registrados.

14.18 Para cada partida de producto terminado, los materiales dispensados deben ser guardados juntos y detalladamente rotulados como tales.

Materiales de acondicionamiento

14.19 La adquisición de material de acondicionamiento debe ser realizada a través de proveedores calificados y auditados por el titular del registro. El manipuleo y control de los envases primarios e impresos se debe realizar con igual procedimiento al utilizado con las materias primas.

14.20 Se debe prestar particular atención a los materiales de acondicionamiento impresos. Deben ser almacenados en condiciones seguras para evitar la posibilidad de acceso a personal no autorizado. Los rollos de rótulos se deben utilizar cuando sea posible. Los rótulos de corte y otros materiales impresos deben ser almacenados y transportados en envases cerrados y separados para evitar la confusión. Los materiales de acondicionamiento se deben dispensar para su uso, exclusivamente por el personal designado, siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.

14.21 A cada envío o lote del material de acondicionamiento impreso o primario se le debe dar un número de referencia o una identificación específica.

14.22 El material de acondicionamiento primario o el material de acondicionamiento impreso, vencido u obsoleto, debe ser destruido y su destino registrado.

14.23 Debe ser comprobada la entrega de todos los productos y materiales de acondicionamiento, que van a ser utilizados, al departamento de acondicionamiento, junto con la cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.

Productos intermedios y a granel

14.24 Los productos intermedios y a granel deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas.

14.25 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben ser recibidos y tratados como materias primas.

Productos terminados

14.26 Los productos terminados deben ser conservados en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual deben ser almacenados como stock utilizable bajo las condiciones establecidas por el fabricante.

14.27 La evaluación del producto terminado y la documentación necesaria para el lanzamiento de un producto para la venta se describe en la sección 17, "Buenas Prácticas en Control de Calidad".

Materiales rechazados

14.28 Los materiales y productos rechazados se deben identificar claramente como tales y almacenar por separado en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, destruidos en un tiempo oportuno. La toma de cualquier acción debe ser aprobada por el personal autorizado y ser registrado.

Productos retirados del mercado

14.29 Los productos retirados del mercado se deben identificar y almacenar separadamente, en un área segura hasta que se tome una decisión de su destino. La decisión debe ser tomada lo antes posible.

Devoluciones

14.30 Todo producto devuelto debe ser críticamente analizado por control de calidad de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado. Se debe evaluar exhaustivamente el motivo de la devolución, considerando además, la naturaleza del producto y condiciones de almacenamiento. Los productos devueltos deben ser destruidos a menos que su calidad sea comprobadamente satisfactoria; en tal caso puede ser considerado un nuevo destino. Cualquier acción tomada debe ser registrada apropiadamente.

Reactivos y medios de cultivo

14.31 La recepción y la preparación de reactivos y medios de cultivo deben ser registradas.

14.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben ser preparados según procedimientos escritos y ser rotulados apropiadamente. El rótulo debe indicar la concentración, el factor de la estandarización, la vida útil, la fecha cuando se debería re-estandarizar y las condiciones de almacenamiento. El rótulo debe ser firmado y fechado por la persona que prepara el reactivo.

14.33 Los controles positivo y negativo deben ser aplicados para verificar la aptitud de los medios de cultivo, cada vez que estos son preparados y utilizados. El tamaño del inóculo usado en los controles positivos debe ser el apropiado para la sensibilidad requerida.

Sustancias y Materiales de Referencia

14.34 Siempre que existan las sustancias oficiales de referencia, éstas deben ser utilizadas.

14.35 Las sustancias oficiales de referencia se deben utilizar solamente para el propósito descripto en la monografía.

14.36 Los Estandares preparados por el elaborador deben ser ensayados, liberados y almacenados (Ver Anexo IV). Deben ser guardados bajo responsabilidad de una persona designada en un área segura.

14.37 Los materiales de referencia preparados por el elaborador o los estándares de trabajo se pueden establecer por la aplicación de ensayos y controles apropiados en intervalos regulares para asegurar su estandarización. (Ver Anexo IV).

14.38 Los materiales de referencia y los estándares de trabajo deben ser rotulados correctamente con por lo menos la siguiente información:

(a) nombre del material;

(b) serie o número de lote y número del control;

(c) fecha de la preparación;

(d) vida útil;

(e) potencia o concentración;

(f) condiciones de almacenamiento.

14.39 Todos los estándares de trabajo deben ser inicialmente estandarizados contra una sustancia oficial de referencia, cuando estén disponibles, y, después de eso, a intervalos regulares.

14.40 Todos los materiales de referencia deben ser almacenados y utilizados de una manera que no afecte su calidad y conforme a procedimientos escritos.

Materiales de desecho

14.41 Debe existir un local para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho hasta su destino final.

14.42 No se debe permitir acumular los materiales de desecho. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios. Deben ser eliminados de manera segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

Misceláneos

14.43 Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables se deben almacenar en ambientes convenientemente diseñados según los requisitos de la Legislación Nacional.

14.44 No se deben permitir que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales de sanitización contaminen el equipamiento, las materias primas, los materiales de acondicionamiento, los materiales en proceso o los productos terminados.

15. DOCUMENTACION

15.1 Principio. La buena documentación es una parte esencial del sistema de aseguramiento de la calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BPF. Sus objetivos son definir las especificaciones y procedimientos para todos los materiales y métodos de fabricación y control; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa qué hacer y cuándo hacerlo; asegurar que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir la liberación o no de un lote del producto para la venta, asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad, y proveer registros y un informe de auditoría que permita la investigación. Asegura la disponibilidad de la información necesaria para la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y uso de los documentos depende del fabricante. En algunos casos, algunos o la totalidad de los documentos descriptos más adelante pueden agruparse, pero usualmente estarán separados.

Generalidades

15.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado. Deben cumplir con las partes relevantes de las autorizaciones de fabricación y comercialización.

15.3 Los documentos deben aprobarse, firmarse y fecharse por las personas responsables apropiadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación.

15.4 Los documentos no deben tener contenidos ambiguos: el título, naturaleza y propósito deben estar claramente estipulados. Deben redactarse en un estilo ordenado y ser fáciles de verificar. Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos maestros no debe permitir que ningún error sea introducido a través del proceso de reproducción.

15.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Cuando un documento ha sido revisado, debe existir un sistema para prevenir el uso inadvertido de la versión reemplazada. Los documentos reemplazados deben retenerse por un período de tiempo especificado.

15.6 Cuando los documentos requieran la entrada de datos, estas entradas deben ser claras, legibles e indelebles. Debe proveerse de suficiente espacio para tales ingresos.

15.7 Cualquier alteración hecha a un documento debe firmarse y fecharse; la alteración debe permitir la lectura de la información original y el motivo de la misma debe registrarse.

15.8 Los registros deben realizarse o completarse cuando cualquier acción se lleve a cabo y de manera tal que todas las actividades significativas implicadas en la fabricación de productos farmacéuticos sean trazables. Los registros deben retenerse al menos por un año luego de la fecha de vencimiento del producto terminado.

15.9 La documentación y registros que deban conservarse, podrán ser mantenidos mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos o por medios fotográficos u otro medio confiable. La fórmula maestra y los procedimientos operativos normatizados detallados relativos al sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros debe verificarse. Si la documentación se maneja mediante métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar o modificar los datos en la computadora, y debe haber un registro de los cambios y deleciones; el acceso debe restringirse mediante claves u otros medios y el ingreso de información crítica debe verificarse en forma independiente. Los registros de lote almacenados electrónicamente deben protegerse mediante una copia de seguridad o cintas magnéticas, microfilms, impresiones en papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante el período de retención, la información esté rápidamente disponible.

Documentos requeridos

Rótulos

15.10 Los rótulos aplicados a envases, equipos o instalaciones deben ser claros, sin ambigüedades y con el formato acordado por la compañía. Además del texto, es útil en los rótulos usar colores para indicar el estado (ej. en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).

15.11 Todos los productos terminados deben identificarse mediante rotulado, tal como lo requiere la legislación nacional, conteniendo al menos la siguiente información:

(a) el nombre del producto;

(b) una lista de los principios activos (si corresponde, con la Denominación Común Internacional –DCI-), mostrando la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);

(c) el número de lote asignado por el fabricante;

(d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;

(e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que puedan ser necesarias;

(f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;

(g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

15.12 Para los sustancias y materiales de referencia y estandares, el rótulo y/o documentación acompañante debe indicar la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha en que se abre por primera vez, condiciones de almacenamiento y número de control.

Especificaciones y procedimientos de análisis

15.13 Los procedimientos de análisis descriptos en los documentos, y no codificados en farmacopeas internacionalmente reconocidas deben estar validados en el contexto de las instalaciones y equipamiento disponible antes de que sean adoptados como análisis de rutina.

15.14 Debe haber especificaciones fechadas y apropiadamente autorizadas, que incluyan ensayos de identificación, pureza y calidad, para materias primas y material de acondicionamiento y producto terminado; cuando corresponda, también deben estar disponibles para productos intermedios y a granel. Deben incluirse las especificaciones para el agua, solventes y reactivos (p.ej: ácidos y bases) usados en la producción.

15.15 Cada especificación debe aprobarse, firmarse, fecharse y ser mantenida por control de calidad, garantía de calidad o centro de documentación.

15.16 Serán necesarias revisiones periódicas de las especificaciones para cumplimentar las nuevas ediciones de la farmacopea nacional u otros compendios oficiales.

15.17 Las farmacopeas, materiales de referencia, espectros de referencia y otras referencias deben estar disponibles en el laboratorio de control de calidad.

Especificaciones para materias primas y material de acondicionamiento

15.18 Las especificaciones para las materias primas y material de acondicionamiento impreso, deben proveer, si es aplicable, una descripción de los materiales, que incluya:

(a) el nombre designado (si corresponde, la DCI) y la referencia de código interno;

(b) la referencia, si existe, a una monografía de farmacopea;

(c) requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación.

De acuerdo a la práctica de la compañía puede adicionarse otra información a las especificaciones, tal como:

(a) el proveedor y el productor original de los materiales;

(b) una muestra de los materiales impresos;

(c) directivas para muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;

(d) condiciones de almacenamiento y precauciones;

(e) el máximo período de almacenamiento antes de re - análisis.

El material de acondicionamiento debe cumplir las especificaciones, y ser compatible con el material y/o con el producto que contiene. El material debe examinarse para el cumplimiento de las especificaciones, verificar presencia de defectos críticos o mayores, como también si las marcas que lo identifican son correctas.

15.19 Los documentos que describen procedimientos de análisis deben establecer la frecuencia requerida para el reanálisis de cada materia prima, tal como lo determine su estabilidad.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

15.20 Las especificaciones para productos intermedios y a granel deben estar disponibles. Las especificaciones deben ser de similares carácter a las especificaciones para materias primas o productos terminados.

Especificaciones para productos terminados

15.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

(a) el nombre designado del producto y el código de referencia, donde sea aplicable;

(b) el/los nombre/s designado/s del principio activo (si es aplicable, con la/s DCI/s);

(c) la fórmula o una referencia a la fórmula;

(d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del acondicionamiento;

(e) directivas para el muestreo y análisis o una referencia a los procedimientos;

(f) los requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;

(g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, cuando corresponda;

(h) el período de vida útil.

Fórmula maestra

15.22 Para cada producto y tamaño de lote a elaborar debe existir una fórmula maestra oficialmente autorizada por la Autoridad Sanitaria Nacional.

15.23 La fórmula maestra debe incluir:

(a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto relativo a sus especificaciones;

(b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño de lote;

(c) una lista de todas las materias primas a utilizarse (si corresponde, con las DCI/s), con la cantidad de cada una, descriptas usando los nombres designados y una referencia que sea exclusiva para la sustancia (debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer en el curso del procesamiento);

(d) una declaración del rendimiento final esperado con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios relevantes, donde sea aplicable.

(e) una indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;

(f) los métodos, o la referencia a los métodos, a utilizarse en la preparación y operación de equipamiento crítico, p.ej: limpieza (especialmente luego de un cambio de producto), ensamble, calibración, esterilización, uso, etc.;

(g) instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (p.ej: verificación de materiales, pretratamientos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas, etc.);

(h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;

(i) donde sea necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado, y cualquier condición especial de almacenamiento;

(j) Cualquier precaución especial a adoptarse.

Instrucciones de acondicionamiento

15.24 Deben existir instrucciones oficialmente autorizadas por la Autoridad Sanitaria Nacional para el material de acondicionamiento, tamaño y tipo de envase.

Como mínimo debe incluir, o hacer referencia a:

(a) el nombre del producto;

(b) una descripción de su forma farmacéutica, potencia y, cuando corresponda, método de aplicación;

(c) el tamaño del envase expresado en términos de un número, peso o volumen del producto en el envase final;

(d) una lista completa de todos los materiales de acondicionamiento, requeridos para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relativo a las especificaciones para cada material de acondicionamiento;

(e) un ejemplo o reproducción, según corresponda, de los materiales de acondicionamiento impresos y muestras, que indique el lugar donde será colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto.

(f) precauciones especiales a observarse, incluyendo un cuidadoso examen del equipo y área de acondicionamiento a los fines de determinar la limpieza de la línea antes y después de las operaciones de acondicionamiento;

(g) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación subsidiaria relevante, y equipamiento a utilizarse;

(h) detalles de controles en proceso con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.

Registros de procesamiento del lote

15.25 Debe guardarse un registro de procesamiento de lote para cada lote elaborado. Debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de forma tal de evitar errores.

15.26 Antes de comenzar el procesamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos, o materiales no requeridos para el proceso planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Esta verificación debe registrarse.

15.27 Durante el procesamiento, la siguiente información debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y luego de completar el registro este debe fecharse y firmarse por la persona responsable de las operaciones de procesamiento:

(a) nombre del producto;

(b) número de lote en elaboración;

(c) fechas y horas de comienzo, de etapas intermedias significativas, y terminación de la producción;

(d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;

(e) las iniciales de el/los operador/es de diferentes pasos significativos de la producción, de la/s persona/s que verificaron cada una de estas operaciones (p.ej: pesada);

(f) el número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima pesada;

(g) cualquier operación del proceso o evento relevante y los equipos utilizados;

(h) los controles en proceso ejecutados, las iniciales de la persona que los llevó a cabo, y los resultados obtenidos;

(i) la cantidad de producto obtenido en diferentes y pertinentes etapas de la elaboración (rendimiento);

(j) notas sobre problemas especiales incluyendo detalles, con autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra.

Registros de acondicionamiento del lote

15.28 Debe guardarse un registro del acondicionamiento del lote para cada lote o parte de lote procesados. Debe basarse en las partes relevantes de las instrucciones de acondicionamiento aprobadas, y el método de preparación de tales registros debe diseñarse de manera tal de evitar errores.

15.29 Antes de comenzar cualquier operación de acondicionamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos o materiales no requeridos para las operaciones de envasado planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Estas verificaciones deben registrarse.

15.30 La información siguiente debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y la fecha y la persona responsable deben ser claramente identificadas mediante firma o clave electrónica:

(a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a acondicionarse, así también como el número de lote y la cantidad esperada de producto terminado que se obtendrá, la cantidad finalmente obtenida y la conciliación;

(b) la/s fecha/s y hora/s de las operaciones de acondicionamiento;

(c) el nombre de la persona responsable de llevar a cabo la operación de acondicionamiento;

(d) las iniciales de los operadores de diferentes etapas significativas;

(e) las verificaciones hechas para la identidad y la conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, incluyendo los resultados de los controles en proceso;

(f) detalles de las operaciones de acondicionamiento llevadas a cabo, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de acondicionamiento utilizadas, y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado al área de almacenamiento;

(g) cuando sea posible, muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo ejemplares con impresión aprobada y verificación regular (donde sea apropiado) del número de lote, fecha de vencimiento, y cualquier sobre - impresión adicional;

(h) notas de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita de una persona apropiada;

(i) las cantidades y el número de referencia o identificación de todos los materiales de acondicionamiento impresos y producto a granel emitido, usado, destruido o devuelto a stock y las cantidades de producto obtenido para permitir una adecuada conciliación.

Procedimientos operativos normatizados (PON) y registros

15.31 Los procedimientos operativos normatizados y registros asociados de acciones tomadas o, cuando corresponda, las conclusiones obtenidas deben, entre otros, estar disponibles para:

(a) armado de equipos y validación;

(b) aparatos analíticos y calibración;

(c) mantenimiento, limpieza y sanitización;

(d) temas relacionados con el personal incluyendo calificación, entrenamiento, vestimenta e higiene;

(e) monitoreo ambiental;

(f) control de enfermedades;

(g) quejas;

(h) retiros del mercado

(i) devoluciones.

(j) actividades relacionadas con: depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos humanos, etc.

15.32 Debe haber procedimientos operativos normatizados y registros para la recepción de cada entrega de materia prima y material de acondicionamiento impreso.

15.33 Los registros de las recepciones deben incluir al menos:

(a) el nombre del material en la nota de entrega y los envases;

(b) el nombre interno y/o el código del material si este difiere de (a);

(c) la fecha de recepción;

(d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del elaborador;

(e) el número de lote o referencia del elaborador;

(f) la cantidad total, y número de envases recibidos;

(g) el número de lote asignado luego de la recepción;

(h) cualquier comentario relevante (p.ej: estado de los envases).

15.34 Debe haber procedimientos operativos normatizados para el rotulado interno, cuarentena y almacenamiento de materias primas, materiales de envasado y otros materiales, en forma apropiada.

15.35 Deben estar disponibles los procedimientos operativos normatizados para cada instrumento y partes de equipos (p.ej: uso, calibración, limpieza, mantenimiento) y dispuestos en las proximidades de los equipos.

15.36 Deben haber procedimientos operativos normatizados para el muestreo, que especifiquen a la/s persona/s autorizadas para tomar las muestras.

15.37 Las instrucciones de muestreo deben incluir:

(a) el método de muestreo y el plan de muestreo;

(b) los equipos a utilizarse;

(c) cualquier precaución a observarse para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;

(d) la/s cantidad/es de muestra a tomarse;

(e) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;

(f) el tipo de envase para la muestra a utilizarse, y si son para muestreo aséptico o normal, y rotulado;

(g) cualquier precaución específica a observarse, especialmente en consideración del muestreo de material estéril o nocivo.

15.38 Debe haber procedimientos operativos normatizados que describan los detalles del sistema de numeración del lote, con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con un número específico de lote.

15.39 Los procedimientos operativos normatizados para la numeración del lote que se apliquen a la etapa de procesamiento o la respectiva etapa de acondicionado deben relacionarse entre sí.

15.40 El procedimiento operativo normatizado para la numeración debe asegurar que números de lote iguales no se utilicen para el mismo producto.

15.41 La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente. El registro debe incluir al menos la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño de lote.

15.42 Debe haber procedimientos operativos normatizados para el análisis de materiales y productos en diferentes etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipamiento a utilizarse. Los ensayos llevados a cabo deben registrarse.

15.43 Los registros de análisis deben incluir al menos la siguiente información:

(a) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, la forma farmacéutica;

(b) el número de lote y, donde sea apropiado, el fabricante y/o proveedor;

(c) referencias a especificaciones relevantes y procedimientos de análisis;

(d) resultados de ensayos, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);

(e) fechas/s y número/s de referencia de análisis;

(f) las iniciales de las personas que llevaron a cabo el análisis;

(g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda;

(h) una declaración clara de la liberación o rechazo (u otra decisión de estado) y la firma fechada de la persona responsable designada.

15.44 Deben estar disponibles los procedimientos operativos normatizados de liberación y rechazo de materiales y productos, y en particular para liberación para la venta del producto terminado por una persona autorizada.

15.45 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto para, por ejemplo, facilitar el retiro del mercado del lote si es necesario.

15.46 Deben mantenerse registros de todas las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza u operaciones de reparación de los equipos principales y críticos, incluyendo fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones.

15.47 El uso de equipos principales y críticos y las áreas donde los productos han sido procesados debe registrarse apropiadamente en orden cronológico.

15.48 Debe haber procedimientos operativos normatizados asignando la responsabilidad de la limpieza y sanitización y describiendo con suficiente detalle los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizarse e instalaciones y equipos a limpiar. Dichos procedimientos escritos deben seguirse y registrarse.

16. BUENAS PRACTICAS EN PRODUCCION

16.1 Principio. Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos de acuerdo con las autorizaciones de fabricación y comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida.

Generalidades

16.2 Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, rotulado, dispensación, procesamiento, acondicionado y distribución deben ser realizadas de acuerdo a procedimientos o instrucciones escritas y registradas.

16.3 Cualquier desvío de las instrucciones o procedimientos deben ser evitados. En caso de ocurrir, debe contarse con un procedimiento operativo normatizado y la autorización debe ser aprobada por escrito por una persona designada, con el compromiso del departamento de control de calidad, según el caso.

16.4 Los controles en los rendimientos y las reconciliaciones en las cantidades deben ser llevadas a cabo como una necesidad de asegurar que no hay discrepancias por fuera de los límites aceptables.

16.5 Las operaciones sobre diferentes productos no deben ser llevadas a cabo simultáneamente o consecutivamente en la misma sala o área.

16.6 Durante todo el tiempo de la elaboración, todos los materiales, contenedores de graneles, principales partes del equipamiento, salas y líneas de acondicionamiento a ser usadas deben estar rotuladas o identificadas con indicación del producto o material a ser procesado, su potencia /concentración, el número de lote, nombre y número de lote del producto procesado previamente. Esta indicación debe también mencionar la etapa de producción.

16.7 El acceso a los locales de producción debe estar restringido a personal autorizado.

16.8 Normalmente, productos no medicinales no deberían ser producidos en áreas o con equipos destinados para la producción de productos farmacéuticos, salvo expresa autorización de la Autoridad Sanitaria.

16.9 Los controles en proceso son usualmente realizados en el área de producción. La realización de tales controles en proceso no deben tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros productos (ej. contaminación cruzada o mezcla).

Prevención de contaminación cruzada y bacteriana durante la producción

16.10 Cuando son usados materiales y productos secos en la producción, deben ser tomadas precauciones especiales para prevenir la generación y diseminación de polvo. El suministro debe ser hecho por un control de aire apropiado (ej. provisión y extracción de aire de calidad conveniente).

16.11 La contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto debe ser evitada. El riesgo de una contaminación surge de la liberación no controlada de polvo, gases, partículas, vapores, sprays u organismos de los materiales y productos en proceso, de los residuos en los equipos, de la entrada de insectos y de la ropa, piel, etc. del operador. La trascendencia de los riesgos varía con el tipo de contaminante y del producto que se contamina. Entre los contaminantes más peligrosos están los materiales altamente sensibilizantes, preparaciones biológicas tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citostáticas y cualquier otro material altamente activo. Los productos en los que la contaminación es más significativa son aquellos que se administran por vía parenteral o se aplican sobre heridas abiertas y los que se dan en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado.

16.12 La contaminación debe ser evitada tomando medidas técnicas y de organización apropiadas, por ejemplo:

(a) llevando a cabo la producción en áreas dedicadas;

(b) produciendo en campaña (separadas en el tiempo) seguidas de una adecuada limpieza de acuerdo con el procedimiento de limpieza validado;

(c) proporcionando diseños adecuados de esclusas de aire, diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire;

(d) minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re-ingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;

(e) vistiendo ropa protectora donde los productos o materiales son manipulados;

(f) usando procedimientos de limpieza y decontaminación validados;

(g) usando en producción un “sistema cerrado”;

(h) controlando los residuos;

(i) usando rótulos de condición de estado de limpieza en los equipos.

16.13 Las medidas para la prevención de la contaminación y su efectividad deben ser controladas periódicamente de acuerdo al procedimiento operativo normatizado correspondiente.

16.14 Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles deberían tener un monitoreo ambiental periódico (ej. monitoreo microbiológico y de partículas).

Operaciones de procesamiento

16.15 Antes de que cualquier operación de procesamiento comience, se debe asegurar que el área de trabajo y el equipamiento están limpios y libres de cualquier materia prima, producto, residuo de producto, rótulos o documentos que no sean requeridos para la operación actual.

16.16 Tanto los controles en proceso necesarios como los controles ambientales deben ser llevados a cabo y registrados.

16.17 Se debe instituir la documentación de fallas de equipos y de sus servicios (ej. agua, gas). Los equipos defectuosos deben ser retirados de uso hasta que el defecto haya sido rectificado. Después del uso, los equipos de producción deben ser limpiados sin demora de acuerdo a procedimientos operativos normatizados y ser guardados limpios y secos en un área separada o de manera que se prevenga la contaminación.

16.18 Los límites de tiempo para el guardado del equipo después de la limpieza y antes del uso deben estar justificados.

16.19 Los contenedores a ser llenados deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para evitar y retirar cualquier tipo de contaminante tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

16.20 Cualquier desvío significativo del rendimiento esperado debe ser registrado e investigado.

16.21 Se deben llevar a cabo controles para asegurar que las tuberías y otras piezas del equipo usado para el transporte de productos de un área a otra están conectados de forma correcta.

16.22 Las tuberías utilizadas para el transporte de agua destilada o deionizada y/o de otra calidad de agua deben ser sanitizadas y guardadas, cuando corresponda, de acuerdo a procedimientos operativos normatizados que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas a tomar.

16.23 Los equipos de control e instrumentos de medición, pesaje y registro deben ser mantenidos y calibrados en intervalos preestablecidos y con registros de los mismos. Para asegurar un funcionamiento satisfactorio, los instrumentos deben ser controlados diariamente o previo a su uso realizando ensayos analíticos. Los datos de calibración y mantenimiento y la fecha de re–calibración deben estar claramente indicados en un rótulo adherido al instrumento.

16.24 Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos.

Operaciones de acondicionamiento

16.25 Cuando se establece el programa de operaciones de acondicionamiento, se debe prestar particular atención para minimizar los riesgos de contaminación, mezclas o sustituciones. No se deben acondicionar diferentes productos en proximidades cercanas a menos que haya una separación física que lo asegure.

16.26 Antes de que las operaciones de acondicionamiento comiencen, se debe asegurar que el área de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las impresoras y otros equipos estén limpios y libres de otros productos, materiales o documentos usados anteriormente y que no son requeridos para la operación actual. La liberación de la línea debe ser realizada de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado y a una lista de verificación, con registros.

16.27 El nombre, forma farmacéutica, concentración y número de lote del producto que se está manejando debe ser exhibido en cada estación o línea de acondicionamiento.

16.28 El llenado y cerrado debe realizarse sobre envases ya codificados (rotulado), por lo menos con el nombre del producto y su número de lote, a menos que ambas operaciones (llenado/cerrado y rotulado) se realicen en línea (proceso continuo).

16.28.1 En caso de no contar con envases ya codificados (rotulados), la identificación debe realizarse en forma inmediata después del llenado y cerrado.

16.29 La realización correcta de cualquier impresión (ej. código de números o fecha de vencimiento) debe estar controlada y registrada. Se debe prestar atención a la impresión manual, la que debe ser re-controlada a intervalos regulares.

16.30 Se debe tener especial cuidado cuando se usan rótulos cortados, y se realizan las operaciones de acondicionamiento manualmente. Se prefieren los rollos de rótulos a los rótulos cortados para ayudar a impedir las mezclas o confusiones. La verificación en línea de todas los rótulos por medio de sistemas electrónicos automáticos puede ser de ayuda para la prevención de mezclas o confusiones, pero se debe controlar para asegurar que las lectoras electrónicas de códigos, contadores de rótulos o cualquier aparato similar están funcionando correctamente. Cuando los rótulos son pegados en forma manual, los controles en proceso se deben realizar mas frecuentemente.

16.31 La información impresa y realzada en relieve de los materiales de acondicionamiento debe ser clara y resistente a la decoloración o borrado.

16.32 El control regular en línea del producto durante el acondicionamiento debe incluir al menos controles de:

(a) apariencia general de los envases;

(b) si los envases están completos;

(c) si son usados los productos y materiales de acondicionamiento correctos;

(d) el funcionamiento correcto de los monitores en línea.

(e) si la impresión de lote y vencimiento es correcta.

Las muestras que se retiren de la línea de acondicionamiento no deben ser reingresadas a ella, sin autorización previa.

16.33 Los productos que han sido involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento deben ser re-introducidos dentro del proceso sólo después de una inspección especial, investigación y aprobación por personal autorizado. Se debe guardar un registro detallado de esta operación.

16.34 Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de producto en granel, material de acondicionamiento impreso y el número de unidades producidas debe ser investigada, satisfactoriamente explicada y registrada antes de la liberación.

16.35 Al completar la operación de acondicionamiento, cualquier material de acondicionamiento codificado con el lote debe ser destruido y la destrucción registrada. Se debe seguir un procedimiento operativo normatizado con los controles exigidos a ser realizados antes de re– ingresar materiales no usados, es decir si los materiales impresos no codificados son regresados al stock.

Reprocesamiento y recuperación de lotes

16.36 El procedimiento general de reprocesamiento debe estar controlado por un Procedimiento Operativo Normatizado de desvíos.

El reprocesamiento de productos rechazados debe ser una medida excepcional. El reprocesamiento sólo puede ser permitido si se demuestra que la calidad especificada del producto final no resulta afectada y debe ser realizado según un procedimiento definido y autorizado tras una evaluación de los riesgos implicados. Debe conservarse un registro de la operación de reprocesamiento.

16.37 La recuperación se debe realizar en base a un procedimiento definido tras una evaluación de los riesgos implicados, incluyendo cualquier posible efecto sobre la caducidad. La introducción total o parcial de lotes anteriores, conformes a la calidad requerida, en un lote del mismo producto en una fase determinada de la fabricación debe ser autorizada previamente. Esta recuperación debe ser registrada.

16.38 El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar pruebas suplementarias de cualquier producto terminado que se haya reprocesado o al que se le haya incorporado un producto recuperado.

17. BUENAS PRACTICAS EN CONTROL DE CALIDAD

17.1 En control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, especificaciones y ensayos, como así también los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se halla establecido que su calidad es satisfactoria. Control de calidad no se confina a operaciones de laboratorio, debe estar involucrada en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

17.2 La independencia entre control de calidad y producción se considera fundamental.

17.3 Cada elaborador (titular de la autorización de elaboración) debe tener una función de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de otros departamentos y estar bajo la autoridad de una persona con cualidades y experiencia apropiada, quien tenga uno o varios laboratorios de control a su disposición. Los recursos adecuados deben estar disponibles para asegurar que todas las medidas de control de calidad son efectivas y son llevadas a cabo en forma confiable. Los requerimientos básicos para control de calidad son los que siguen:

(a) instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para muestro, inspecciones y control de materias primas, material de acondicionamiento y producto intermedio, granel y terminado, así como para el monitoreo de las condiciones ambientales para el cumplimiento de las BPF;

(b) las muestras de materia prima, material de acondicionamiento, producto intermedio, a granel y terminado deben ser tomadas por métodos y personal aprobado por el departamento de control de calidad, según PON;

(c) se debe realizar calificación de equipos e instrumentos y validación de metodologías;

(d) se deben realizar registros (manualmente y/o por instrumentos), demostrando que todos los procedimientos de muestreo, inspección y control se han llevado a cabo y que cualquier desvío ha sido completamente registrado e investigado;

(e) los productos terminados deben contener los ingredientes preestablecidos en la composición cuali-cuantitativa del producto autorizados para su comercialización por la Autoridad Sanitaria Nacional; los ingredientes deben ser de la pureza requerida, estar en el contenedor adecuado y correctamente etiquetado;

(f) se deben registrar los resultados de inspecciones y controles de materiales y producto intermedio, granel y terminado según especificaciones; la evaluación del producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción, como así también de los desvíos de los procedimientos especificados;

(g) ningún lote de producto es liberado para la venta o suministro sin la certificación por la/s persona/s autorizada/s de que esta de acuerdo con los requerimientos de la autorización de comercialización;

(h) se deben conservar suficientes muestras de materias primas y productos terminados para permitir realizar por triplicado los controles que aseguran la calidad del producto; los productos conservados se deben guardar en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente grande, por un período no inferior a un año posterior a su fecha de vencimiento.

17.4 Control de calidad tiene entre otras tareas, las de establecer, validar e implementar todos los procedimientos de control de calidad; evaluar, mantener y almacenar los sustancias y materiales de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los contenedores de los materiales y productos, asegurar el monitoreo de la estabilidad de los ingredientes farmacológicamente activos y de los productos; participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto y participar en el monitoreo ambiental. Todas estas operaciones deben ser llevadas a cabo de acuerdo a procedimientos operativos normatizados y registrados.

17.5 La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores relevantes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles en proceso, la documentación de la elaboración (incluyendo el acondicionamiento), cumpliendo con las especificaciones para producto terminado, y un examen del envase final.

17.6 El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para un muestreo e investigación apropiada.

Control de materias primas, productos intermedio, a granel y terminado

17.7 Todos los ensayos deben seguir las instrucciones establecidas en los procedimientos operativos normatizados para cada material o producto. Los resultados deben ser controlados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

17.8 Las muestras deben ser representativas de los lotes del material del cual fueron tomadas de acuerdo con el procedimiento operativo normatizado aprobado.

17.9 El muestreo debe ser llevado a cabo de forma tal de evitar la contaminación u otros factores que puedan afectar la calidad. Los contenedores que han sido muestreados deben estar identificados de conformidad a un procedimiento operativo normatizado y vueltos a cerrar correctamente después del muestreo.

17.10 Durante la operación de muestreo se debe tener la precaución de resguardar el material a ser muestreado de la contaminación y mezcla. Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material debe estar limpio. En caso de materiales particularmente tóxicos, peligrosos, sensibilizantes, etc. se deben seguir precauciones especiales preestablecidas en un procedimiento operativo normatizado.

17.11 El equipo de muestreo debe estar limpio, y si es necesario, esterilizado antes y después de cada uso y almacenados separadamente de otros equipos de laboratorio.

17.12 Cada contenedor de muestra debe poseer una rotulo que indique como mínimo:

(a) el nombre del material muestreado;

(b) el número de lote;

(c) el número del contenedor del cual se ha tomado la muestra;

(d) el número de la muestra;

(e) la firma de la persona que ha tomado la muestra;

(f) la fecha de muestreo.

17.13 Los resultados fuera de especificación obtenidos durante el control de materiales o productos deben ser investigados de acuerdo con procedimientos operativos normatizados aprobados. Se deben mantener registros.

Requisitos de los controles

Materias primas y material de acondicionamiento

17.14 Antes de la liberación de una materia prima o material de acondicionamiento para su uso, el encargado de control de calidad debe asegurar que los materiales han sido controlados conforme con las especificaciones para identificación, potencia, pureza y otros parámetros de calidad.

17.15 Se debe realizar un ensayo de identificación sobre una muestra de cada contenedor de materia prima (ver sección 14.14).

17.16 Cada lote de material de acondicionamiento impreso debe ser examinado después de recibido.

17.17 Los certificados de análisis deben contener al menos la siguiente información:

(a) el nombre del material analizado;

(b) el número de lote del material analizado;

(c) las especificaciones y métodos usados;

(d) los resultados obtenidos;

(e) conclusión;

(f) la fecha de comienzo y de fin del análisis.

Controles en proceso

17.18 Los registros de los controles en proceso deben ser mantenidos y formar parte de los registros del lote.

Productos terminados

17.19 Antes de la liberación de cada lote de producto, debe haber una aprobación por escrito por parte del responsable de control de calidad que el producto cumple con las especificaciones preestablecidas.

17.20 Los productos que no cumplan con las especificaciones o cualquier otro criterio de calidad relevante deben ser rechazados.

Revisión del registro de lote

17.21 Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación del lote. Cualquier divergencia con las especificaciones debe ser profundamente investigada. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia. Se debe llevar un registro escrito de la investigación e incluir la conclusión y la acción a seguir.

17.22 Las muestras conservadas de cada lote de producto terminado deben ser mantenidas al menos por un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben ser guardados en su envase final y almacenados bajo las condiciones recomendadas. Si envases excepcionalmente grandes son producidos, se podrían almacenar pequeñas muestras en contenedores apropiados. Las muestras de materias primas activas deben ser conservadas por al menos un año después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Otras materias primas (a parte de solventes, gases y agua) deberían conservarse por un mínimo de dos años si su estabilidad lo permite. Las muestras conservadas de materiales y productos deben ser de un tamaño suficiente que permita al menos tres exámenes completos.

Estudios de estabilidad

17.23 Control de calidad debe evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.

17.24 Control de calidad debe proponer las fechas de vencimiento y las especificaciones de vida útil en base a los estudios de estabilidad relacionados a las condiciones de almacenamiento. Lo propuesto queda sujeto a consideración de la Autoridad Sanitaria Nacional.

17.25 Se debe desarrollar e implementar un programa escrito para llevar a cabo la determinación de estabilidad que incluya como mínimo los siguientes elementos:

(a) una descripción completa de la droga involucrada en el estudio;

(b) la batería completa de métodos y paramentos a analizar, describiendo todos los análisis para potencia, pureza, características físicas y evidencia documentada de que los mismos indican estabilidad;

(c) la inclusión de un número suficiente de lotes;

(d) el esquema de análisis para cada droga;

(e) abastecimiento para condiciones especiales de almacenamiento;

(f) abastecimiento para conservar muestras adecuadas;

(g) resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

17.26 La estabilidad debe ser determinada antes de la comercialización y seguir cualquier cambio significativo en procesos, equipos, material de empaque, etc.

18. PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES

Introducción

18.1 La elaboración de medicamentos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de sustancias pirogénicas.

Generalidades

18.2 La elaboración de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias; el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas, tanto para el personal como para los materiales y equipos. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, y se debe suministrar a las mismas solamente aire que ha pasado a través de filtros de eficiencia comprobada.

18.3 Las diversas operaciones de preparación de los componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización deben llevarse a cabo en áreas separadas, debiendo ser áreas limpias. Estas áreas son clasificadas en cuatro grados (ver tabla 1).

18.4 Las áreas limpias para la elaboración de productos estériles están clasificadas de acuerdo a las características del ambiente requeridas. Cada operación de elaboración requiere de un determinado grado de limpieza para minimizar el riesgo de contaminación por partículas o microbiológico de los productos o materiales que están siendo manipulados.

Tabla 1. Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles.

Grado	En Reposo		En Operación	
	Nº máximo de partículas permitidas/m³		Nº máximo de partículas permitidas/m³	
	0.5-5.0 µm	> 5.0µm	0.5-5.0 µm	> 5.0?m
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	No definido	No definido

Para reunir las condiciones de "en operación", estas áreas deben estar diseñadas para alcanzar ciertos niveles especificados de aire limpio en el estado de "en reposo". Este último estado es la condición donde la instalación está completa, y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal. El estado de "en operación" es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente.

• Grado A: Es el área para operaciones de alto riesgo, ejemplo: llenado y preparación asépticas. Normalmente tales condiciones son provistas por una estación de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,45 m/s +/- 20% (valor orientativo) en la posición de trabajo.

• Grado B: Es el área que rodea a la de grado A en llenado y preparaciones asépticas.

• Grado C y D: Son las áreas limpias para llevar a cabo los pasos menos críticos de la elaboración de productos estériles.

• Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de cambios de aire debe ser apropiado para el tamaño del área y del equipo y personal presente en ella. Al menos 20 cambios de aire por hora son requeridos para áreas con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA).

18.5 Las condiciones de partículas indicadas en la tabla 1 para la situación "en reposo", deben recuperarse en ausencia de personal tras un breve período de "limpieza" de 15-20 minutos (valor orientativo), una vez finalizadas las operaciones. Las condiciones de partículas para el grado A "en operación" que figuran en la tabla 1 deben mantenerse en la zona inmediata que rodea al producto, siempre que el producto o envase abierto esté expuesto al entorno. Se acepta que no siempre puede demostrarse la conformidad con las normas de partículas en el punto de llenado, debido a la producción de partículas procedentes del producto.

18.6 Se deben monitorear/supervisar las diferentes áreas limpias durante la operación, a fin de controlar el nivel de partículas de los distintos grados.

18.7 Se deben establecer límites de alerta y de acción apropiados para los resultados del monitoreo de partículas y microbiológicos. Si éstos se exceden se deben tomar las acciones correctivas apropiadas según procedimientos operativo normatizados.

18.8 Los grados de las áreas como se han especificado, deben ser elegidos por el elaborador en base a la naturaleza de las operaciones del proceso y a las validaciones (ej. media fills). La determinación de un área y límite de tiempo apropiados para el proceso se debe basar en la contaminación microbiológica y recuento de partículas encontrado.

18.9 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Se deben usar métodos tales como placas de exposición, aire forzado, muestreo de superficies (por ej. hisopos y placas de contacto). Las zonas no deben contaminarse por los métodos de muestreo utilizados en la operación. Deben tenerse en cuenta los resultados del control ambiental en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Tanto las superficies como el personal deben ser monitoreados después de operaciones críticas. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. Es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la validación de los sistemas, de la limpieza y de la fumigación.

18.10 Los niveles de detección de contaminación microbiológica deben ser establecidos como límites de alerta y de acción para monitorear la calidad del aire en las áreas. En la tabla 2 son dados los límites para el monitoreo microbiológico de áreas limpias en operación expresados en unidades formadoras de colonia (UFC). Los métodos de muestreo y los valores que incluye la tabla no representan especificaciones, son recomendaciones.

Tabla 2. Límites para el monitoreo de contaminación microbiología.

Grado	Muestreo de aire (UFC/m³)	Placas de exposición (90mm) (UFC/4hs)	Placas de contacto (55mm) (UFC/placa)	Impresión de guantes (cinco dedos) (UFC/guante)
A	<3	<3	<3	<3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Elaboración de productos estériles

18.11 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana o por partículas del producto o de los materiales que se están manipulando.

18.12 Las operaciones de elaboración se desarrollan según:

(a) Aquellas donde el producto es esterilizado en forma terminal;

(b) Aquellas en las que el producto se elabora de forma aséptica en alguna etapa (ej. Luego de filtración esterilizante) o en todas sus etapas (ej. A partir de materias primas estériles);

(c) Aquellas en que se utiliza tecnología de aislador en alguna/s o en todas sus etapas;

(d) Aquellas en que se utiliza tecnología de soplado/llenado/sellado.

Productos esterilizados en forma terminal

18.13 La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe realizarse, al menos, en un ambiente grado D, con el objeto de obtener recuentos microbianos y de partículas bajos, siempre y cuando se sometan a filtración antes de su llenado y posteriormente sean esterilizados en forma terminal.

18.14 Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbianana por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o se elabore en recipientes no cerrados, la preparación debe efectuarse en un entorno de grado C, siempre y cuando se sometan a filtración antes de su llenado y posteriormente sean esterilizados en forma terminal.

18.15 El llenado de productos parenterales esterilizados al final del proceso debe realizarse en un ambiente grado A con un entorno, al menos, de grado C.

18.16 La preparación y el llenado de ungüentos, pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones, deben hacerse en un ambiente grado C antes de la esterilización terminal.

18.17 Cuando para los productos mencionados en el punto anterior, exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo, debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o estén expuestos necesariamente durante más de unos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C.

Preparación aséptica

18.18 Una vez lavados, los componentes deben manipularse en una zona de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en grado A con entorno grado B.

18.19 La preparación de soluciones que deban esterilizarse por filtración durante el proceso debe hacerse en grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en grado A con entorno de grado B.

18.20 La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en grado A con entorno de grado B.

18.21 Luego de la filtración esterilizante, el producto debe manipularse y llenarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A, con ambiente de grado B.

18.22 La transferencia de recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, antes de completar su cerrado, debe hacerse en grado A con entorno de grado B, o bien en bandejas de transporte cerradas en grado A y transportadas en zona grado B.

18.23 La preparación y llenado de ungüentos, pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no se filtre posteriormente.

Tecnología de aislador

18.24 La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de elaboración aséptica. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

18.25 La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. El área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y debe ser al menos de grado D.

18.26 La transferencia de recipientes parcialmente cerrados debe hacerse en un área de grado A con entorno de grado B, antes de completar su cerrado.

18.27 Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad de aire del interior y exterior.

18.28 El monitoreo debe realizarse de forma sistemática y según procedimientos operativos normatizados. Debe incluir pruebas frecuentes de ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante-manga.

Tecnología de soplado/llenado/sellado

18.29 Las unidades de soplado/llenado/sellado son equipos diseñados específicamente para que en una operación continua se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenan y se sellen, en una sola máquina automática. Este equipo debe estar provisto de un chorro eficaz de aire de grado A. En el caso de preparaciones asépticas, el equipo debe instalarse en un entorno al menos de grado C, utilizando vestimenta de grado A/B. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la elaboración de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

18.30 Con esta tecnología, debe prestarse especial atención a los siguientes puntos, entre otros:

(a) diseño y calificación del equipo;

(b) validación de la limpieza y de la esterilización;

(c) clasificación del entorno de área limpia donde se encuentre el equipo;

(d) formación y vestimenta de los operadores e intervenciones en la zona crítica del equipo, incluido el montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Proceso

18.31 Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

18.32 No deben fabricarse preparaciones que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos, ni tampoco efectuarse el llenado de recipien-

tes con dichas preparaciones; sin embargo, puede efectuarse el llenado de recipientes con vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada y se hayan efectuado procedimientos validados de limpieza.

18.33 La validación del proceso aséptico debe incluir la simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (media-fills), esta simulación se debe realizar como una validación inicial con tres ensayos de simulación satisfactorios consecutivos. La simulación del proceso debe repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del equipo y proceso. La selección del medio nutritivo utilizado debe estar basada en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración y adecuación del medio para la esterilización. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal e incluir todas las fases críticas posteriores de la fabricación. El número de envases utilizados para llenado con el medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. La tasa de contaminación debe ser inferior al 0,1% con un nivel de confianza del 95%. El elaborador debe establecer límites de alerta y de acción. Cualquier contaminación debe ser investigada.

18.34 Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

18.35 Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

18.36 Las actividades efectuadas en áreas limpias clasificadas deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y microorganismos. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

18.37 La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deben incluir requisitos de calidad microbiológica.

18.38 La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

18.39 Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse inequívocamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel y equipos.

18.40 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y estar sometidos a un límite de tiempo acorde con las condiciones validadas de almacenamiento.

18.41 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros de retención de bacterias debe ser lo más breve posible y debe ser validado.

18.42 Todo gas utilizado para purgar una solución o un envase debe pasarse a través de un filtro esterilizante de comprobada eficiencia.

18.43 La carga biológica de los productos debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente antes de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro de retención microbiana, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo esterilizadores hidrófobos.

18.44 Todos los componentes, recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas limpias clasificadas donde se efectúan trabajos asépticos se deben esterilizar y, de ser posible, introducir a dichas áreas a través de equipos de esterilización de doble puerta embutidos en la pared y que descarguen directamente al área limpia clasificada. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación.

18.45 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y esa validación debe repetirse a intervalos programados, y cuando se haga un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

Esterilización

18.46 Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizante gaseoso apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.

18.47 Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todos los casos, el método de esterilización debe estar de acuerdo con la respectiva autorización de comercialización.

18.48 La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y debe ser monitoreada antes de la esterilización.

18.49 Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. La validez del proceso debe verificarse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, y siempre que se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Asimismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

18.50 Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

18.51 Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador debe ser claramente rotulado con el nombre del material, el número de lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero este sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.

18.52 Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se aprobaran como parte del procedimiento de aprobación del lote.

ESTERILIZACION TERMINAL

Esterilización térmica

18.53 Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión, como por ejemplo, en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. La mencionada tabla de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

18.54 Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo.

18.55 Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento.

Esterilización con calor húmedo

18.56 La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso deben tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara tiene pérdidas.

18.57 Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

18.58 Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

Esterilización con calor seco

18.59 Cuando se emplea el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos (ej. filtro HEPA). Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación deberán efectuarse pruebas de desafío empleando endotoxinas.

Esterilización por radiación

18.60 La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de envasado son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

18.61 Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la Sección anterior, y que el proceso de esterilización sea validado. Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).

18.62 La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación. Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

18.63 En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

18.64 Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

18.65 La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.

Esterilización por gases y productos fumigantes

18.66 Este método debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable.

18.67 Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización (ej. óxido de etileno, vapor de peróxido de hidrógeno, etc). Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no produce ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

18.68 Es esencial el contacto entre el gas y los microorganismos; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar ocluidos en materiales tales como cristales o

proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso.

18.69 Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales y la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de minimizar el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

18.70 Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de unidades distribuidas en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.

18.71 Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

18.72 Para cada ciclo de esterilización deben mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo, de la presión, de la temperatura y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración del gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una tabla durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.

18.73 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe validarse.

ESTERILIZACION POR FILTRACION

Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su envase final

18.74 Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el envase final, por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal de 0,22 µm (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en envases previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

18.75 Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro que retenga microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final esterilizante debe llevarse a cabo inmediatamente antes del llenado y lo más cerca posible al punto de llenado.

18.76 No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente.

18.77 Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja, inmediatamente después de cada uso (también es conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y, si existen diferencias significativas, éstas deben consignarse en el registro del lote.

18.78 No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional.

18.79 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto adsorbiendo alguno de sus ingredientes o cediendo sustancias.

Personal

18.80 Sólo el número mínimo necesario de personal debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde afuera de las áreas respectivas.

18.81 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas que no hayan recibido dicha capacitación (por ejemplo, personal de mantenimiento contratado), deben ser capacitadas y supervisadas cuidadosamente.

18.82 El personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el proceso de fabricación en curso no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de decontaminación.

18.83 Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben ser instruidos para que informen cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico.

18.84 A las áreas limpias no deben ingresar personas que vistan ropas de calle y el personal que ingresa a los vestuarios deberá ya estar vestido con la ropa protectora que se utiliza dentro de la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos operativos normatizados.

18.85 El tipo de ropas y la calidad de las mismas dependen del tipo de proceso de fabricación y del lugar de trabajo y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

18.86 Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

18.87 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

- Grado D: El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubre calzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente del exterior del área limpia.

- Grado C: El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto y calzados o cubre calzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna.

- Grado A/B: Una cofia debe cubrir totalmente el cabello y, cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de la misma deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes de goma o material plástico esterilizados que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las botamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna y debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo.

18.88 La vestimenta de calle no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las áreas de grado B y C. A cada empleado del área de grado A/B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas descartables. Estas medidas deben seguirse según procedimientos operativos normatizados.

18.89 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias deben efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normatizados.

Locales

18.90 De ser posible, todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

18.91 En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado.

18.92 Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse y los locales deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

18.93 En caso de existir cielo rasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

18.94 En la instalación de tuberías y conductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar.

18.95 Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con sifones efectivos y cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el reflujo de los líquidos.

18.96 Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas del cambio de ropa, para minimizar así la contaminación de las ropas de protección con microoganismos y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en los vestuarios, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

18.97 Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y/o con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

18.98 Una entrada de aire filtrado debe barrer eficazmente el área y crear en todas las condiciones de trabajo, una presión positiva respecto de todas las áreas adyacentes. Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10 – 15 pascales (valor orientativo). Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como productos patogénicos, muy tóxicos, radioactivos, o virus o bacterias vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.

18.99 Debe demostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación; así, por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas, provenientes de personas, máquinas u operaciones, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

18.100 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área, donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.

18.101 Debe restringirse el acceso innecesario a las áreas de llenado, como por ejemplo las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para tal efecto.

Equipos

18.102 No debe permitirse que una cinta transportadora pase a través de una división colocada entre un área de grado B y un área de menor grado de limpieza de aire, a menos que dicha cinta se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).

18.103 Para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos, accesorios y servicios que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

18.104 Siempre que sea posible, el montaje y el mantenimiento de los equipos debe realizarse de tal manera que las operaciones se puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Si los equipos necesitan ser esterilizados esto debe llevarse a cabo después del armado completo, si es posible.

18.105 Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles y el área debe ser esterilizada y desinfectada antes de volver a iniciar el proceso.

18.106 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento y validación; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

18.107 Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo, por ejemplo, a una circulación constante a una temperatura superior a 70ºC o no más de 4ºC.

Sanitización

18.108 Es sumamente importante la sanitización de las áreas limpias. Deben limpiarse frecuentemente, en forma completa, de conformidad con un programa escrito aprobado. Los agentes sanitizantes utilizados deben alternarse en forma periódico de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

18.109 Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; sus diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las áreas grado A y B deben ser esterilizados previamente a su uso (Ver tabla 1). Si un recipiente está parcialmente vacío no debe rellenarse.

18.110 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

Acabado de productos estériles

18.111 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de cristal o plástico deben someterse a una prueba de integridad del 100%. Los otros envases se deben muestrear según procedimientos operativos normatizados para la prueba de integridad.

18.112 Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

18.113 Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realizan la inspección deben someterse a controles periódicos de agudeza visual, con lentes si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares. Los resultados deben quedar registrados.

Control de calidad

18.114 Las muestras tomadas para el ensayo de esterilidad deben ser representativas de todo el lote, se deben incluir muestras tomadas de las partes del lote que se considere de mayor riesgo de contaminación, por ejemplo:

a. en el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de envases llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción imprevista del trabajo;

b. si se trata de productos que han sido esterilizados por calor en sus envases finales, deben obtenerse muestras de la parte más fría de la cámara.

18.115 El ensayo de esterilidad al que se somete el producto terminado debe ser considerado sólo como la última de una serie de medidas de control, mediante las cuales, se asegura la esterilidad. Sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes. La esterilidad del Producto Terminado se asegura por medio de la validación del ciclo de esterilización en el caso de productos esterilizados en forma terminal, y por medio del ensayo de "media-fills" realizado para productos que se elaboran en forma aséptica. Se deben examinar, además, los registros del lote procesado y los registros de calidad ambiental. El ensayo de esterilidad debe ser validado para cada producto. Se deben usar los métodos codificados tanto para la validación como para la realización del ensayo.

18.116 En aquellos casos en que la liberación paramétrica ha sido autorizada por la Autoridad Sanitaria Nacional, se debe prestar especial atención a la validación y supervisión de todo el proceso de elaboración. (Ver Anexo III)

18.117 Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de miroorganismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida. La repetición del ensayo se debe realizar con el doble de muestras.

18.118 Para productos inyectables, tanto al agua para inyectables como a los productos intermedios y terminados se les debe investigar la presencia de endotoxinas, empleando el método establecido por la Farmacopea Argentina. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

ANEXO I

Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos

1. INTRODUCCION

Esta metodología apunta a prevenir peligros conocidos y a reducir los riesgos de su ocurrencia en puntos específicos. Este texto proporciona lineamientos generales para el uso del sistema HACCP en el aseguramiento de la calidad de medicamentos, aún cuando detalles de su aplicación puedan variar según las circunstancias. Este anexo no provee información detallada de los peligros principales.

Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y proveen las bases para el sistema HACCP. El HACCP es un método sistemático para la identificación, valoración y control de peligros que afecten la seguridad.

Además, el HACCP puede extender este concepto, incluyendo un análisis de las variables críticas de la calidad al igual que una valoración de los peligros que afectan la seguridad de los trabajadores y peligros de contaminación del medio ambiente directamente relacionado a los procesos concernientes (en particular en sistemas abiertos).

Las BPF para productos farmacéuticos requieren tanto la validación de los procesos críticos como de los cambios en los procesos de manufactura que pueden afectar la calidad del producto final. La experiencia muestra que muchos procesos de manufactura contienen etapas que son críticas desde el punto de vista de la variación en la calidad final.

El HACCP es una herramienta para valorar peligros y establecer sistemas de control centrados en la prevención, en lugar de confiar en acciones correctivas basadas en el control final del producto. Todo sistema HACCP es capaz de adaptarse a cambios, tales como avances en diseño de equipos y procesos productivos u otros desarrollos tecnológicos.

2. PRINCIPIOS

El sistema HACCP se basa en siete principios. Para la aplicación de estos principios, se recomienda desarrollarlos en 14 etapas, las cuales son propuestas en la sección 5.

Algunas etapas están relacionadas con principios específicos, mientras que otras sirven como una introducción a los conceptos.

Los siete principios son:

1. Realizar un Análisis de Peligros

2. Determinar los Puntos Críticos de Control

3. Establecer los parámetros y límites críticos

4. Establecer un sistema de monitoreo de los PCC

5. Establecer las acciones correctivas a realizar cuando el monitoreo indique que un PCC no está bajo control.

6. Establecer documentación concerniente a todos los procesos y conservar los registros apropiados a esos principios y su aplicación.

7. Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP esta trabajando efectivamente.

3. REQUISITOS PREVIOS PARA LA APLICACION DEL SISTEMA HACCP

3.1 Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

• Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar operando de acuerdo con los principios de las BPF.

• Es necesario un comité de gestión de la calidad para implementar un sistema HACCP.

• El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.

• Los PCC que son dados como un ejemplo determinado en algún documento (incluido las BPF) puede no ser el único identificado para una aplicación específica o puede ser de una naturaleza diferente.

• La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se realice alguna modificación en el producto, proceso o etapa.

• En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la operación.

• El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir como guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo, es esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

4. ENTRENAMIENTO Y CAPACITACION

4.1 Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que respecta los principios y aplicación del HACCP.

4.2 En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las instrucciones de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas del personal operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben recibir entrenamiento específico.

4.3 La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros en todas las etapas de producción y abastecimiento.

4.4 El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y equipamientos necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

4.5 Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser registrado.

5. APLICACION

5.1 Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas, como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

5.2 Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe describir los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser tratados.

5.3 Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el conocimiento y la experiencia de productos específicos esté disponible para el desarrollo de un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas relevantes, como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros del equipo deben ser capaces de:

(a) Realizar un análisis de peligros

(b) Identificar los peligros potenciales

(c) Identificar los peligros que deben ser controlados

(d) Recomendar controles y límites críticos

(e) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación

(f) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación

(g) Verificar el plan HACCP

5.4 Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de los procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser, la composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza, tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo esterilización por calor), secado, mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El método de distribución y transporte también debe ser descripto, especialmente cuando los productos son termolábiles.

5.5 Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de uso por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

5.6 Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo HACCP, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP es aplicado a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta operación. Un diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

5.7 Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y tiempos de operación. Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo cual debe quedar registrado.

5.8 Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un análisis de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados. (Principio 1). Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad deben ser distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

5.8.1 El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados a ocurrir en cada etapa consideradas de la elaboración, control, depósito y distribución.

5.8.2 Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso análisis de peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis de peligros.

(a) Durante la primera etapa el equipo debería revisar los materiales, actividades, equipamiento, acondicionamiento, distribución e intención de uso del producto. Debe ser diseñada una lista de los potenciales peligros (biológicos, químicos y físicos) que pueden ser introducidos, incrementados o controlados en cada etapa.

Cuando sea posible, lo siguiente debe ser incluido en el análisis de peligros:

- La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud

- La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros

- La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación

- La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos

- Las condiciones principales para lo anteriormente dicho

(b) Durante la segunda etapa, debe realizarse una evaluación de los riesgos, donde deben ser estimada la severidad de los peligros potenciales y la probabilidad de su ocurrencia. El equipo debe luego decidir que peligros potenciales deben ser tratados en el plan HACCP, y que medidas de control pueden ser aplicadas, si existe, para cada peligro. Más de una medida de control puede ser requerida para controlar un peligro específico y más de un peligro puede ser controlado mediante una medida de control específica. Deben ser considerados, como mínimo, peligros potenciales en relación a:

- Materiales e ingredientes

- Características físicas y composición del producto

- Procedimientos productivos

- Instalaciones

- Equipamiento

- Acondicionamiento

- Sanitización e higiene

- Personal

- Riesgos de explosión

- Confusión

5.9 Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada. Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento, almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si un peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la medida de control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser modificado en esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de control.

5.10 Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos deben ser especificados y verificados para cada punto critico de control. Más de un límite crítico puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados científicamente.

5.11 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El monitoreo debe estar establecido y ser registrado.

5.11.1 El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control de un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar el control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe realizar modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia hacia la pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la desviación.

5.11.2 Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con el conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

5.11.3 Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

5.11.4 El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y, cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de monitoreo.

5.11.5 Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.

5.11.6 Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados y fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable correspondiente.

5.12 Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites críticos.

5.12.1 Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las acciones correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

(a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;

(b) Determinación del destino del producto fuera de límites;

(c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);

5.12.2 Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC y estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se debe hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones correctivas, y que el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe asignar la responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.

5.12.3 Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser documentadas en los registros del plan HACCP.

5.13 Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un sistema de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación de un sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la operación.

Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

• Análisis de Riesgos;

• Determinación de los PCC;

• Plan HACCP;

• Determinación de los límites críticos;

Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

• Monitoreo de los PCC;

• Etapas procesadas;

• Peligros asociados;

• Límites críticos;

• Procedimientos y listados de verificación;

• Desviaciones;

• Acciones correctivas asociadas;

• Modificaciones al sistema HACCP;

5.14 Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta correctamente, estos peligros sean controlados con eficacia.

5.15 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.

5.15.1 Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando correctamente, los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el muestreo aleatorio y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el funcionamiento apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la verificación incluyen:

• Revisión del sistema de HACCP y de sus registros;

• Revisión de desviaciones y la disposiciones del producto;

• Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.

5.15.2 La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:

(a) Estudios científicos;

(b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarias para confirmar que las condiciones

de esterilización aseguren que la carga entera esté mantenida a la temperatura requerida por el tiempo requerido.

5.15.3 Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos peligros.

5.15.4 Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial o terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis de peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.

5.15.5 Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo HACCP debe modificar el plan HACCP como sea necesario.

5.15.6 Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos del plan HACCP.

GLOSARIO

Acción correctiva

Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una pérdida de control.

Análisis de Peligro

El proceso de recolección y evaluación de información que debe ser realizado en el plan HACCP.

Control

El estado en el cual se han seguido los procedimientos correctos y en el cual se están cumpliendo los criterios establecidos.

Controlar

Realizar todas las acciones necesarias para asegurar el cumplimiento de los criterios establecidos en un plan HACCP.

Desviación

El no cumplimiento de un límite crítico.

Diagrama de flujo

Representación sistemática de la secuencia de pasos u operaciones involucradas en la fabricación de un medicamento.

Límite crítico

Criterio que separa la aceptabilidad de la inaceptabilidad.

Medida de control

Cualquier acción y actividad que puede ser usada para prevenir o eliminar un peligro que pueda afectar la calidad del medicamento o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

Monitoreo

El acto de conducir una secuencia planeada de observaciones o mediciones de parámetros de control para reconocer si un PCC está bajo control.

Plan HACCP

Documento preparado según los principios del HACCP para asegurar, en un segmento de la línea productiva, el control de los riesgos que son significativos para la calidad del medicamento.

Punto Crítico de Control (PCC)

Paso en el cual se puede aplicar el control, y que es esencial para prevenir o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del medicamento o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

Peligro

Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de medicamentos que puede causar un efecto adverso para la salud o un desvío de la calidad.

Validación

Colección y evaluación de datos, provenientes del proceso de etapas de desarrollo y continuando hacia las fases de producción, que asegura que los procesos de elaboración (incluyendo equipamiento, instalaciones, personal y materiales) son capaces de proporcionar los resultados esperados en forma consistente y continua. Validación es el establecimiento de evidencia documentada que un sistema hace lo que tiene que hacer.

Verificación

La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras evaluaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento del plan HACCP.

ANEXO II

Calificación y validación

1. PRINCIPIO

El presente anexo describe los principios de calificación y validación aplicables a la fabricación de medicamentos. Las Buenas Prácticas de Fabricación exigen que los fabricantes identifiquen las tareas de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones en particular. Se debe validar todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y procesos que pueda influir en la calidad del producto. Debe emplearse un enfoque de análisis de riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación.

2. PLANIFICACION DE LA VALIDACION

2.1 Todas las actividades de validación deben estar planificadas. Los elementos clave de un programa de validación deben estar definidos y documentados con claridad en un plan maestro de validación (PMV).

2.2 El PMV de validación debe ser un documento resumido, es decir, breve, conciso y claro.

El PMV debe contener, como mínimo, datos sobre los siguientes aspectos:

(a) Manual de calidad

(b) Estructura organizativa de las actividades de validación.

(c) Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar.

(d) Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.

(e) Planificación y calendario.

(f) Control de cambios.

(g) Referencia a documentos anteriores.

2.4 Cuando se trate de proyectos grandes, puede ser necesario crear planes maestros de validación independientes.

3. DOCUMENTACION

3.1 Se debe elaborar un protocolo por escrito en el que se especifique el método de calificación y validación. Este protocolo debe ser revisado y aprobado. Además, deben estar especificadas las etapas fundamentales y los criterios de aceptación.

3.2 Se debe preparar un informe que establezca la relación entre el protocolo de calificación y/o el de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias. Todo cambio, en el plan tal como se ha definido en el protocolo, debe documentarse con la justificación correspondiente.

3.3 Una vez llevada a cabo una calificación satisfactoria, se debe efectuar una aprobación formal para la siguiente fase de la calificación y validación en forma de autorización por escrito.

4. CALIFICACION

Calificación del diseño

4.1 El primer elemento de la validación de nuevas instalaciones, sistemas o equipos podría ser la calificación del diseño (CD).

4.2 Se debe demostrar y documentar la adecuación del diseño a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Calificación de la instalación

4.3 La calificación de la instalación (CI) se debe realizar en caso de instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados.

La calificación de la instalación debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

a) comprobación de la instalación de equipos, conductos, servicios e instrumentos respecto a diagramas y especificaciones actualizadas de ingeniería;

b) recopilación y verificación de las instrucciones de operación y funcionamiento del proveedor y de las exigencias de mantenimiento;

(c) requisitos de calibración;

(d) verificación de los materiales de construcción.

Calificación de operación

4.5 La calificación del funcionamiento (CO) debe realizarse tras la calificación de la instalación.

4.6 La calificación del operación debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

a) ensayos que han sido desarrollados a partir del conocimiento sobre procesos, sistemas y equipos;

b) ensayos que incluyan una situación o un conjunto de situaciones que abarquen los límites máximos y mínimos del trabajo, estas condiciones denominadas con frecuencia como "caso más desfavorable".

4.7 La finalización de forma satisfactoria de la calificación de operación debe permitir concluir con los procedimientos de calibración, fabricación y limpieza, la capacitación de los operarios y las exigencias de mantenimiento preventivo. Así, permitirá la aprobación formal de las instalaciones, sistemas y equipos.

Calificación del proceso (CP)

4.8 La calificación del proceso (CP) debe efectuarse una vez realizadas satisfactoriamente la calificación de la instalación y la calificación del operación.

La calificación del proceso debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

a) ensayos, empleando materiales de producción, componentes sustitutivos calificados o simulaciones de productos, que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos y las instalaciones, sistemas o equipos;

b) ensayos que incluyan una situación o un conjunto de situaciones que abarquen los límites máximos y mínimos de operación.

4.9 Aunque la calificación de resultados se describe como una actividad independiente, en ciertos casos será apropiado realizarla junto con la calificación de operación.

Calificación de las instalaciones, sistemas y equipos establecidos (en uso)

4.10 Se deben ofrecer pruebas que respalden y verifiquen los parámetros y límites de operación para las variables críticas del equipo. Además, se debe documentar la calibración, la limpieza, el mantenimiento preventivo, los procedimientos de fabricación y los procedimientos y protocolos de capacitación de los operarios.

5. VALIDACION DE PROCESOS

Generalidades

5.1 Las exigencias y principios mencionados en este capítulo son aplicables a la fabricación de formas farmacéuticas. Cubren la validación inicial de procesos nuevos, la validación posterior de procesos modificados y la revalidación.

5.2 La validación de procesos normalmente se debe completar antes de la distribución y venta del medicamento (validación prospectiva). En circunstancias excepcionales que impidan dicha validación, será necesario validar los procesos durante la producción sistemática (validación concurrente). Asimismo deberán validarse los procesos de aquellos producto que ya se han comercializado, basada en datos acumulados de fabricación, ensayos y lotes de control (validación retrospectiva).

5.4 Las instalaciones, sistemas y equipos que se vayan a utilizar deben estar calificados previamente y las técnicas analíticas estar validadas. Además, el personal que participe en las tareas de validación debe haber recibido la capacitación apropiada, la cual debe estar debidamente documentada.

5.5 Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos deben ser evaluados periódicamente para verificar que su funcionamiento sigue siendo válido.

Validación prospectiva

5.6 La validación prospectiva debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

(a) breve descripción del proceso;

(b) resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar;

(c) listado de los equipos o instalaciones que se van a utilizar (incluido el equipo de medición, control o registro) junto con su estado de calibración;

(d) especificaciones del producto terminado para su aprobación;

(e) listado de métodos analíticos, según corresponda;

(f) propuesta de controles durante el proceso, junto con sus criterios de aceptación;

(g) ensayos adicionales, junto con sus criterios de aceptación y la validación analítica;

(h) plan de muestreo;

(i) métodos de registro y evaluación de los resultados;

(j) funciones y responsabilidades;

(k) calendario propuesto.

5.7 Mediante el proceso así definido, incluidos los componentes especificados, se debe elaborar una serie de lotes del producto final en condiciones de rutina. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de las observaciones realizadas deberá bastar para que se pueda establecer el margen normal de variación y las tendencias para facilitar datos suficientes para su evaluación. Se considera como validación aceptable para el proceso no menos de tres lotes o repeticiones consecutivas que cumplan con los parámetros especificados.

5.8 Los lotes realizados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.

5.9 Si los lotes empleados para la validación están destinados a su venta o suministro, las condiciones de producción deben cumplir plenamente las exigencias de las Buenas Prácticas de Fabricación, incluido el resultado satisfactorio del ejercicio de validación, y las de autorización de comercialización.

Validación concurrente

5.10 La decisión de recurrir a la validación concurrente debe estar justificada, documentada y debe contar con la aprobación del personal autorizado.

5.11 Las exigencias de documentación para la validación concurrente son las mismas especificadas para la validación prospectiva.

Validación retrospectiva

5.12 La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se han producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipamiento.

5.13 La validación de estos procesos debe basarse en datos históricos. Sus fases incluyen la preparación de un protocolo específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de los que se extraerá una conclusión y una recomendación.

5.14 Los datos empleados para esta validación se deben extraer, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso, cuadernos de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de adecuación de proceso, datos sobre productos terminados, incluidas las fichas de tendencias, y resultados de los estudios de estabilidad.

5.15 Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la consistencia del proceso. Quizá sea preciso efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.

5.16 A efectos de validación retrospectiva, generalmente se deben examinar datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la consistencia del proceso.

6. VALIDACION DE LA LIMPIEZA

6.1 Se debe efectuar la validación de la limpieza a fin de confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza. La selección de límites para residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, debe estar justificada razonablemente, según los materiales empleados. Los límites deben ser posibles de alcanzar y de verificar.

6.2 Se deben utilizar métodos analíticos validados lo bastante sensibles para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico deberá ser de la sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

6.3 Normalmente sólo es preciso validar procedimientos de limpieza para las superficies del equipo que entren en contacto con los productos, pero deben tenerse en cuenta las partes que no entren en contacto directo. Se deben validar los intervalos entre el uso del equipo y su limpieza, así como entre ésta y la reutilización del mismo. Se deben determinar los intervalos de limpieza así como los métodos empleados.

6.4 En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considera aceptable seleccionar una gama representativa de productos relacionados. Se podrá realizar un único estudio de validación que siga el método del “caso más desfavorable” y tenga en cuenta los aspectos críticos.

6.5 Se deben efectuar no menos de tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

6.6 El método de “ensayar hasta que esté limpio” no se considera una alternativa apropiada para la validación de la limpieza.

7. CONTROL DE CAMBIOS

7.1 Debe existir procedimientos operativos normatizados para describir las acciones que se deben realizar si se propone un cambio en una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno (o la instalación) de fabricación, el método de elaboración o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o la reproducibilidad del proceso. Los procedimientos de control de cambios garantizarán que se generan datos justificativos suficientes para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.

Los cambios que afecten las condiciones bajo las cuales se concedió la autorización de comercialización deberán ser aprobados por la Autoridad Sanitaria Nacional.

7.2 Todos los cambios que puedan influir en la calidad o reproducibilidad del proceso, o modifiquen las condiciones bajo las cuales se concedió la autorización de comercialización deben solicitarse, documentarse y aceptarse formalmente. Se debe evaluar y se realizar un análisis de riesgo de los posibles efectos que originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos sobre el producto. Se debe determinar la necesidad de una nueva calificación y revalidación, y la amplitud de las mismas.

8. REVALIDACION

8.1 Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluida la limpieza, deben ser evaluados periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de revalidación se cubrirá con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen las exigencias obligatorias.

GLOSARIO

A continuación se incluyen las definiciones de términos relacionados con la calificación y validación que no se ofrecen en el glosario de las Buenas Prácticas de fabricación, pero que se utilizan en el presente anexo.

Análisis de riesgos

Método destinado a evaluar y clasificar los parámetros fundamentales de la funcionalidad de un equipo o proceso.

Calificación de la instalación

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, se ajustan al diseño aprobado y a las recomendaciones del fabricante.

Calificación del diseño

Verificación documentada de que el diseño propuesto para los locales, sistemas y equipos es adecuado al propósito para el que están destinados.

Calificación de resultados

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, de la manera en que están conectados entre ellos, pueden ofrecer resultados eficaces y reproducibles basados en el método de elaboración aprobado y en las especificaciones del producto.

Calificación de operación

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, funcionan de la manera esperada en todas las circunstancias de funcionamiento previstas.

Caso más desfavorable

Condición o conjunto de condiciones que abarquen los límites máximos y mínimos de elaboración, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos de elaboración normatizados, que plantean mayores posibilidades de fallos para el producto o proceso en comparación con las condiciones ideales. Estas condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o proceso.

Control de cambios

Un sistema formal por el cual representantes calificados de las disciplinas apropiadas revisan los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de los locales, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado.

Revalidación

Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipo introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios no afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

Simulación de producto

Material cuyas características físicas y, cuando corresponda, químicas (p. ej., viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto que se desea validar. En muchos casos, estas características las cumple un lote de producto placebo.

Sistema

Conjunto de equipos con una finalidad común.

Validación concurrente

Validación efectuada durante la producción sistemática de productos destinados a la venta.

Validación de la limpieza

La validación de la limpieza es la prueba documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado proporcionará equipos adecuados para la elaboración de medicamentos.

Validación del proceso

Verificación documentada de que el proceso, realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para elaborar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Validación prospectiva

Validación llevada a cabo antes de la elaboración sistemática de productos destinados a la venta.

Validación retrospectiva

Validación de un proceso para un producto que ya se ha comercializado, basada en datos acumulados de fabricación, ensayos y lotes de control.

ANEXO III

Liberación Paramétrica

1. PRINCIPIO

Es un sistema de liberación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Para practicar la liberación paramétrica se debe cumplir con las exigencias básicas de las Buenas Prácticas de Fabricación, un sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP) implementado, los anexos aplicables y las directrices que se incluyen a continuación; y los laboratorios deben ser autorizados por la ANMAT para tal fin.

2. LIBERACION PARAMETRICA

2.1 Se acepta que un conjunto completo de ensayos y controles durante el proceso podría garantizar que el producto terminado cumple las especificaciones.

2.2 La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos rutinarios de los productos terminados.

La autorización de la liberación paramétrica debe ser concedida, denegada o retirada por la Autoridad Sanitaria Nacional. para cada producto o lote.

2.3 La liberación paramétrica se debe practicar en presencia, supervisión y aprobación de una comisión de inspectores de las Buenas Prácticas de Fabricación.

3. LIBERACION PARAMETRICA PARA PRODUCTOS ESTERILES

3.1 Esta sección solamente trata la parte de la liberación paramétrica relacionada con la aprobación rutinaria de productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente será válida si se demuestra satisfactoriamente que se han alcanzado las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización.

3.2 El laboratorio debe contar con un sistema de garantía de la esterilidad según se detalla en el glosario del presente anexo.

3.3 La liberación paramétrica se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta elaboración del lote aportan, por sí solos, garantía suficiente de que el proceso fue diseñado y validado para garantizar la esterilidad del producto.

3.4 La liberación paramétrica solamente es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal por calor húmedo, en su envase final.

3.5 El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación.

3.6 Al evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, deben tenerse en cuenta el historial de no esterilidad de los productos y los resultados de los ensayos de esterilidad, llevados a cabo sobre el producto en cuestión, junto con los productos procesados mediante el mismo sistema de garantía de la esterilidad.

3.7 Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación incluirán un período de resultados satisfactorios del ensayos de esterilidad. Puede darse el caso de que un producto nuevo no sea más que una variación menor, desde el punto de vista de garantía de la esterilidad, y que se puedan considerar aplicables por tanto, los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de otros productos.

3.8 El diseño y la validación original del producto deben garantizar que se mantiene su integridad en todas las condiciones operativas.

3.9 El sistema de control de cambios debe exigir la revisión de los cambios por parte del personal de garantía de la esterilidad.

3.10 Debe estar implementado un sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP) en el sistema de garantía de la esterilidad centrado en una evaluación de la aprobación como si se tratara de productos no esterilizados.

3.11 La limpieza y sanitización de las partes de los equipos, utensilios y todo el material que esté contacto directo con el producto deben estar validadas.

3.12 Las áreas de elaboración del producto deben estar calificadas como indica la legislación vigente para la exigencia del producto.

3.13 En el lugar de la elaboración y de la esterilización deben estar presentes un profesional calificado en microbiología con experiencia en la garantía de la esterilidad y la persona autorizada.

3.14 Debe existir un sistema para controlar la posible contaminación microbiológica en el producto antes de la esterilización.

3.15 No debe existir la posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados, lo cual se debe garantizar mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados.

3.16 Se debe verificar que los protocolos de esterilización cumplan con las especificaciones mediante dos sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas pueden ser dos personas o un sistema informático validado más una persona.

3.17 Antes de la aprobación de cada lote de producto se deben confirmar los siguientes puntos adicionales:

- En el equipo de esterilización utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento planificadas y las verificaciones rutinarias.

- Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el responsable de garantía de la esterilidad y la persona autorizada.

- Todo el instrumental debe estar calibrado.

- El procedimiento de esterilización posee una validación actualizada para la carga de producto procesado.

- La descripción del proceso de esterilización incluyendo el tipo de ciclo, plantilla de registro, especificaciones de los parámetros del ciclo (tiempo, temperatura, presión, F_0) e indicadores químicos.

- Las especificaciones y métodos o procedimientos aplicados para los controles en proceso. Ej: Pre-esterilización, carga microbiana inicial, monitoreo de los parámetros del ciclo de esterilización y verificación del registro de esterilización.

3.18 Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un lote se basarán en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las especificaciones para la liberación paramétrica no podrá compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

GLOSARIO

Liberación paramétrica

Un sistema de aprobación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Persona autorizada

Persona reconocida por la Autoridad Sanitaria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director Técnico del laboratorio titular del registro, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación.

Sistema de garantía de la esterilidad

Suma de todas las medidas adoptadas para garantizar la esterilidad de los productos. Para los productos esterilizados en forma terminal, debe incluir las siguientes etapas:

(a) Diseño del producto.

(b) Conocimiento y control de la situación microbiológica del material de partida y los componentes auxiliares de elaboración (como gases y lubricantes).

(c) Control de la contaminación durante el proceso de fabricación para evitar la entrada de microorganismos y su proliferación en el medicamento.

(d) Prevención de mezclas entre los productos estériles y no estériles.

(e) Mantenimiento de la integridad de los medicamentos.

(f) Proceso de esterilización.

(g) La totalidad del sistema de calidad en el que está incluido el Sistema de garantía de la esterilidad, por ejemplo, control de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones de la aprobación, mantenimiento preventivo planificado, análisis de modo de fallos, sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control, prevención de errores humanos, validación, calibración, etc.

ANEXO IV

ESTANDARES

PARA ENSAYOS FISICO - QUIMICOS

1- CONSIDERACIONES GENERALES

Las Sustancias de Referencia y los Estándares necesarios para la implementación de los diversos métodos analíticos que figuran en las monografías, contribuyen a resguardar la calidad de los resultados obtenidos. La ausencia de dichas referencias de materias primas codificadas o no codificadas, sustancias relacionadas e impurezas, dificulta las posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo por parte de los usuarios, tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos. De igual manera contribuirán adecuados lineamientos que abarquen el acondicionamiento, fraccionamiento, conservación, manipuleo y reanálisis de dichos materiales.

2- ESTANDARES SECUNDARIOS DE MATERIAS PRIMAS Y DE TRABAJO DE: MATERIAS PRIMAS

2.1-De sustancias codificadas en “Farmacopea Argentina” y/o en alguna de las “Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas”. (Estándares Secundarios)

2.1.1.- ORIGEN DE LA MATERIA PRIMA

La materia prima tendrá los siguientes orígenes alternativos:

a.- Elaboradores o proveedores de la sustancia

b.- Síntesis propia realizada en el país

c.- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos

e.- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

2.1.2.- ANALISIS A REALIZAR.

Estos "Estándares Secundarios" serán traceables a una "Sustancia de Referencia" proveniente de la "Farmacopea Argentina" o de alguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas"

Los análisis a realizar sobre la materia prima serán los incluidos en la monografía de la Farmacopea de la cual provenga la Sustancia de Referencia a utilizar.

Se realizarán no menos de cuatro ensayos / determinaciones independientes de cada uno de los métodos cuyos resultados sean cuantificables (punto de fusión, contenido de agua o pérdida por secado, absortividad específica, impurezas comunes e impurezas quirales, poder rotatorio, valoración volumétrica, valoración por cromatografía líquida de alta performance, debiendo aumentarse las mismas cuando las dispersiones obtenidas no sean satisfactorias. Este criterio incluye la determinación del factor de la solución titulante en las volumetrías.

2.2- De sustancias no codificadas en "Farmacopea Argentina" ni en ninguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas" ("Estándares de Trabajo")

2.2.1.- ORIGEN DE LA MATERIA PRIMA

Tendrán los siguientes orígenes alternativos:

a) Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia

b) Elaboradores no innovadores o proveedores de estándares de la sustancia.

c) Síntesis propia realizada en el país.

d)Lotes de materia prima purificada adquiridos para la elaboración de productos.

e) Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos.

2.2.2.- ANALISIS A REALIZAR

A los fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de las sustancias involucradas, surge la necesidad de reforzar con algunas técnicas no tradicionales el análisis de las mismas, generalizándose el siguiente listado de metodologías:

• Espectrofotometría infrarroja.

• Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de masas (EM).

• Determinación del Punto de fusión (PF).

• Calorimetría diferencial de barrido (CDB).

• Determinación del contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por desecación.

• Espectrofotometría ultravioleta.

• Polarimetría.

• Cromatografía en capa delgada (CCD).

• Cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), con detector de arreglo de diodos.

• Volumetría.

La espectrofotometría infrarroja debe realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la muestra.

La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se realizará a través de técnicas que permitan, según el caso, la correcta asignación de los átomos de C y de H constitutivos de la molécula, como por ejemplo a través de resonancia magnética nuclear asociada con espectroscopía de masas. De esta manera deberán descartarse isómeros y/o sustancias de estructuras estrechamente relacionadas. La mencionada caracterización será requerida solamente sobre el primer estándar de la sustancia, proveniente de alguno de los puntos 2.1.b al 2.1.d, que el usuario haya adecuado a los requerimientos de "Farmacopea Argentina". Para los posteriores estándares de la misma materia prima, el conjunto de los análisis detallados en la TABLA I, con prescindencia de la caracterización estructural, permitirá abarcar los requerimientos cualitativos y cuantitativos correspondientes.

El punto de fusión no se determinará cuando la descomposición producida por el calentamiento interfiera con el ensayo.

El perfil calorimétrico de las sustancias a través de calorimetría diferencial de barrido, contribuye significativamente tanto a identificar las mismas, como a evaluar el estado sólido en relación a las formas amorfa o polimórficas presentes.

Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, es necesario evaluar si la misma se presenta en forma de mezclas racémicas o como alguno de los estereoisómeros puro o impurificado. La determinación del poder rotatorio provee información al respecto. Se obtienen resultados significativos con adecuados sistemas quirales de cromatografía líquida de alta eficacia, que demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

Las impurezas desconocidas determinadas por cromatografía en capa delgada o por cromatografía líquida de alta eficacia no deben exceder, individualmente, el 0,2 % de la intensidad o del área de la sustancia principal, respectivamente, y su sumatoria no debe exceder el 0,5 % de los mismos valores.

Los métodos isocráticos de cromatografía líquida de alta eficacia a ensayar deben complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes, y con el estudio de "pureza de picos", a través de un "detector con arreglo de diodos".

Será necesario contar, en lo posible, con testigos de impurezas y de sustancias relacionadas, especialmente de aquellas consideradas tóxicas.

Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente, en tanto sus resultados no sean complementarios con los de otro método, en cuyo caso deberán utilizarse ambos.

Si la valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas y las sustancias relacionadas deberán ser detectables por cromatografía en capa delgada o por cromatografía líquida de alta eficacia, excepto cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.

Los métodos enunciados pueden ser reemplazados por otros equivalentes o de aún mayor especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyen.

Los métodos presentados deberán estar validados por el usuario o por la bibliografía que los avale, la cual deberá ser de nivel reconocido.

TABLA I

ANALISIS A REALIZAR SOBRE MATERIAS PRIMAS

Ensayo		Condiciones	Estándar inicial	Estándares Posteriores
Espectro infrarrojo		entre 4000 y 300 cm^{-1}	SI	SI
Caracterización estructural por RMN y EM			SI	NO
Punto de fusión *			SI	SI
Calorimetría Diferencial de barrido		Velocidad de calentamiento entre 10 y 20 °C/min	SI	SI
Contenido de agua o Pérdida por secado			SI	SI
Espectro ultravioleta			SI	SI
Absortividad específica			SI	SI
Impurezas Comunes (CCD o CLAE)	CCD	Evaluar impurezas en 2 ó 3 sistemas de solventes de distintas características	SI	SI
	CLAE	Evaluar impurezas y pureza de pico en 2 ó 3 fases móviles diferentes	SI	SI
Poder rotatorio *			SI	SI
Impurezas quirales (CLAE con sistemas quirales) *		Evaluar impurezas y pureza de pico en 2 ó 3 fases móviles diferentes	SI	SI
Valoración volumétrica			SI	SI

* Análisis a realizar cuando corresponda.

3.-ESTANDARES DE SUSTANCIAS RELACIONADAS E IMPUREZAS DEFINIDAS POR LA AUTORIDAD SANITARIA NACIONAL

3.1.- ORIGEN.

Las "Sustancias de Referencia" y los "Estándares", provendrán de las siguientes alternativas:

• "Farmacopea Argentina" y/o "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas".

• Elaboradores o proveedores

• Casa matriz del laboratorio.

• Síntesis local propia.

3.2.- ANALISIS A REALIZAR

Sólo corresponde confirmar estructuralmente la identidad de los "estándares" provenientes de:

• Elaboradores o proveedores

• Síntesis local propia

4.-ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACION, MANIPULEO Y REANALISIS

Lineamientos generales

• Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas (generalmente a 5 ? 1 ºC) y protegidos de la luz.

• Durante el manipuleo deben tomarse las siguientes precauciones:

a) Abrir el envase cuando haya alcanzado temperatura ambiente.

b) Proteger de la luz si la sustancia es fotosensible.

c) Proteger de la humedad durante la pesada si la sustancia es higroscópica.

• Las muestras seleccionadas como potenciales estándares deben homogeneizarse adecuadamente antes de comenzar los ensayos sobre las mismas.

• Una vez finalizados los ensayos, si los resultados son satisfactorios, las muestras deben fraccionarse en cantidades convenientes, preferentemente no mayores a un gramo, empleando envases de vidrio inactínico, u otro material apropiado, con cierre hermético.

• En el rótulo de los envases debe constar:

a) Nombre de la sustancia.

b) Números de lote y de identificación del envase.

c) Título (sobre sustancia tal cual, anhidra o desecada).

d) Fecha de reanálisis.

e) Fecha de vencimiento (si correspondiera).

f) Número de veces que fue abierto el envase.

• Reanalizar la sustancia en función de la estabilidad de la misma (cada 2 ó 3 años, o con mayor frecuencia en casos de sustancias altamente inestables)

• Reemplazar la sustancia cuando se detecte o se presuma degradación significativa

GLOSARIO

Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina:

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina", desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina Certificada:

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina", desarrollado a través de ensayos colaborativos avalados por dicha Farmacopea y A.N.M.A.T. - I.NA.ME, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Estándar Secundario:

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina" y/o en alguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas", desarrollado localmente por el usuario, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Estándar de Trabajo:

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina" ni en ninguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas", desarrollado localmente por el usuario, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

ANEXO V

Calificación de Proveedores de material de acondicionamiento para la industria farmacéutica

1. INTRODUCCION

1.1 **Principio:** La industria farmacéutica debe asegurar que los materiales de acondicionamiento adquiridos cumplan con los requisitos de calidad especificados. Una de las herramientas para asegurarlo es auditar y calificar a los proveedores de los mismos.

1.2 El objetivo del presente anexo es establecer pautas básicas para la auditoría y calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento, con el fin garantizar la calidad de sus provisiones.

1.3 Todo el proceso de auditoría y calificación deberá estar orientado a cumplir con los siguientes objetivos:

a) Disponer de materiales que reúnan las especificaciones establecidas,

b) Disminuir el rechazo de materiales no conformes

c) Mejorar la confiabilidad de los sistemas de calidad de los proveedores.

2. REQUISITOS PREVIOS

2.1 El jefe del Departamento de Garantía de Calidad es la persona responsable de realizar o designar un responsable para realizar las auditorías y calificaciones de los proveedores de materiales de acondicionamiento.

2.2 El Jefe / Responsable del departamento de Garantía de la Calidad del titular del registro del Registro podrá tercerizar la ejecución de la auditoría de un proveedor en una institución, sin fines de lucro, dedicada a tal fin (preferentemente con especialidad en calidad) que no tenga conflictos de intereses entre las partes. La institución deberá contar con la Autorización de la Autoridad Sanitaria Nacional.

2.3 El responsable de auditar y calificar un proveedor de materiales de acondicionamiento deberá contar, como mínimo, con:

a- Un programa de concientización de criterios y conceptos de calidad para los proveedores.

b- Información histórica de los proveedores

c- Procedimientos operativos normatizados que incluyan:

• programas de auditorías

• plan de auditoría

• guías y/o cuestionarios de verificación para la auditoría

• formato para el informe de la auditoría

• metodología para la evaluación y calificación de proveedores

3. PROCEDIMIENTO

3.1- Las auditorías se deben planificar y programar según procedimientos operativos normatizados.

3.2- Los procedimientos operativos normatizados deben contar con guías y/o cuestionarios de auditorías. Con el fin de unificar los criterios de calificación, los lineamientos en que se basan estas guías y/o cuestionarios deben ser previamente consensuados con la Autoridad Sanitaria Nacional.

3.3 Deberá establecerse una metodología para la clasificación de proveedores en función de los resultados de las auditorías y su calificación. Los parámetros de esta clasificación estarán consensuados con la Autoridad Sanitaria Nacional.

3.4- El Departamento de Garantía de Calidad como responsable de la auditoría y calificación de proveedores deberá disponer de un registro de Proveedores calificados con su clasificación.

3.5- Todas las auditorías y calificaciones deben estar documentadas y registradas.

3.6- La Autoridad Sanitaria Nacional tendrá acceso a registros, resultados y calificación de los proveedores auditados.

3.7- El plan de auditoría deberá establecer la frecuencia de las auditorías de acuerdo con la clasificación del proveedor o según lo definido previamente por el Departamento de Garantía de Calidad.

3.8- Algunas de las herramientas recomendadas para modificar la calificación y clasificación de un proveedor son:

• Verificación de la implementación de un plan de acciones correctivas y preventivas por parte del proveedor

• Mayor frecuencia en las auditorías

• Muestreos y niveles de inspección especiales.

ANEXO VI

Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos Activos

1 INTRODUCCION

1.1 Objetivo

Este documento está pensado para proveer lineamientos generales para la aplicación de la Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) bajo un sistema apropiado de manejo de la calidad. Se intenta asegurar que los APIs satisfagan los requerimientos de calidad y pureza que implican o dicen tener.

En este Anexo "Fabricación" incluye todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de APIs y los controles relacionados.

El presente documento, como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal comprometido en la manufactura ni aspectos de protección para el medio ambiente. Estos controles son responsabilidad inherente al elaborador y están regidos por normativas específicas.

1.2 Aplicación Regulatoria

Dentro de la comunidad mundial, los materiales pueden variar en su clasificación legal como API. Cuando un material es clasificado como un API en la región o país en el cual es elaborado o usado en un medicamento, debe elaborarse acorde a este documento.

1.3 Alcances

Se aplica a la elaboración de APIs para uso en medicina humana (productos medicinales de uso humano).

Este anexo abarca APIs elaborados por síntesis química, extracción, fermentación/cultivo de células, recolección de fuentes naturales o alguna combinación de estos procesos.

Un "Material de Partida API" es un material de partida, intermediario o API que es usado en la producción de otro API, y que es incorporado como un fragmento estructural significativo en la estructura del mismo. Puede ser un artículo comercial, un material comprado de uno o más proveedores bajo contrato de acuerdo comercial o producido en el laboratorio. Un material de partida API normalmente tiene definida la estructura y las propiedades químicas.

La compañía debe señalar y documentar los fundamentos del punto en el cual la producción del API comienza. Para procesos de síntesis, es conocido como el punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido en el proceso. Para otros procesos (por ejemplo fermentación, extracción, purificación, etc.) el fundamento deberá establecerse caso por caso. La tabla I da una guía del punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido normalmente en el proceso.

A partir de este punto, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración del API las BPF apropiadas - como se define en esta guía -. Esto incluye la validación de las etapas críticas del proceso determinando el impacto en la calidad del API. Sin embargo, debe hacerse notar que el hecho que una compañía elija validar una etapa del proceso no necesariamente define a esa etapa como crítica.

Los requerimientos BPF en este documento deben aplicarse en las etapas grisadas y con letra italica en la tabla I. Esto no implica que todas las etapas descriptas en la tabla deban completarse. La rigurosidad de BPF en la elaboración de APIs debe incrementarse a medida que el proceso avanza desde las primeras etapas a las finales, purificación y embalaje. Los procesos físicos de APIs tales como granulación, recubrimiento o manipulación física de tamaño de partícula (por ejemplo micronizado, molienda) deben manejarse al menos con los estándares de esta guía.

Este anexo de BPF no se aplica a etapas previas a la introducción del definido "Material de Partida API".

Tabla I: Aplicación de esta guía a la elaboración de APIs

Tipo de elaboración	Etapas de aplicación (señaladas en gris) de esta guía				
Elaboración química	Producción del material de partida del API	Introducción del material de partida del API en el proceso	Producción de intermediario (s)	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque
API de origen animal	Recolección de órganos, fluidos y tejidos	Corte, mezcla y/o procesamiento inicial	Introducción del material de partida del API en el proceso	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque
API de origen vegetal	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial	Introducción del material de partida del API en el proceso	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque
Extractos herbarios	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial		Extracción posterior	Procesamiento físico y empaque
APIs provenientes de hierbas molidas o en polvo	Recolección de plantas y/o cultivo y cosecha	Corte y molienda			Procesamiento físico y empaque
Biotecnología Fermentación / cultivo de células	Establecimiento de banco maestro de células y de un banco de trabajo de células	Mantenimiento del banco de trabajo de células	Cultivo de células y/o fermentación	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque
Fermentación "Clásica" para producir un API	Establecimiento de un banco de células	Mantenimiento del banco de células	Introducción de las células en la fermentación	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque

Incremento de requerimietnos BPF

2 GERENCIA DE CALIDAD

Principios

2.1 La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas involucradas en la manufactura.

2.2 Cada elaborador debe establecer, documentar e implementar un sistema efectivo para procurar calidad que involucre la participación activa de la gerencia y el personal de manufactura apropiado.

2.3 El sistema de manejo de calidad debe abarcar la estructura de organización, procedimientos, procesos y recursos, así como actividades necesarias para asegurar confidencialidad, para que los APIs satisfagan las especificaciones propuestas de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

2.4 Debe existir una/s unidad/es de calidad independiente de producción y que satisfaga las responsabilidades de aseguramiento de la calidad (QA) así como las responsabilidades de control de calidad (QC). Pueden presentarse como unidades separadas de QA y QC o como una única unidad, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

2.5 Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios y APIs.

2.6 Todas las actividades relacionadas con calidad deben registrarse en el momento en que se realizan.

2.7 Cualquier desviación de los procedimientos establecidos debe documentarse y explicarse. Desviaciones críticas deben ser investigadas y la investigación y sus conclusiones deben documentarse.

2.8 Ningún material debe liberarse o usarse antes de completar satisfactoriamente la evaluación por las unidades de calidad, a menos que en el lugar haya sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo, liberar en cuarentena como se describe en la sección "Procedimientos de distribución", o el uso de materiales de partida o intermediarios pendientes de evaluación completa).

2.9 Deben existir procedimientos para notificar oportunamente a la gerencia responsable de inspecciones regulatorias, serias deficiencias BPF, productos con defectos y acciones relacionadas (por ejemplo, quejas relacionadas con calidad, recolección de mercado, acciones regulatorias, etc.).

Responsabilidades de Unidad(es) de Calidad

2.10 La(s) unidad(es) de calidad debe involucrarse en todas las materias relacionadas con la calidad.

2.11 La(s) unidad(es) de calidad debe revisar y aprobar todos los documentos apropiados relacionados con calidad.

2.12 Las responsabilidades de mayor importancia de la(s) unidad(es) de calidad independiente no deben delegarse. Estas responsabilidades deben estar descriptas por escrito y deben incluir, pero no necesariamente estar limitadas a:

1. Liberación o rechazo de todos los APIs. Liberación o rechazo de intermediarios para uso fuera de la compañía elaboradora;

2. Establecer un sistema de liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios y materiales de acondicionamiento y rotulado;

3. Revisión completa de los registros del lote de producción y de los controles del laboratorio de las etapas críticas del proceso antes de la liberación del API para su distribución;

4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas;

5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción;

6. Aprobar todos los procedimientos que impactan la calidad de intermediarios o APIs;

7. Asegurar que se realicen auditorías internas (autoinspecciones);

8. Aprobar intermediarios o APIs elaborados por contrato;

9. Aprobar cambios que potencialmente impacten en la calidad de intermediarios o APIs;

10. Revisar y aprobar protocolos de validación e informes;

11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad son investigadas y resueltas;

12. Asegurar que existen sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración del equipamiento crítico;

13. Asegurar que los materiales son testeados apropiadamente y los resultados son informados;

14. Asegurar que los datos de estabilidad permitan revaloraciones, fijar fechas de vencimiento y condiciones de almacenaje en APIs y/o intermediarios, cuando corresponda;

15. Realizar revisiones de calidad del producto (como se define en "Revisión de calidad del producto").

Responsabilidades para las Actividades de Producción

2.13 La responsabilidad de las actividades de producción deben describirse por escrito y deben incluir, pero no necesariamente limitarse a:

1. Preparación, revisión, aprobación y distribución de instrucciones para la producción de intermediarios o APIs acorde a procedimientos escritos;

2. Producción de APIs, y cuando corresponda, intermediarios acorde a instrucciones preaprobadas;

3. Revisión de todos los registros de lote de producción y asegurarse que estén completos y firmados;

4. Asegurar que todas las desviaciones de producción son comunicadas, evaluadas, y que las desviaciones críticas son investigadas y las conclusiones registradas;

5. Asegurar que las instalaciones de producción se encuentren limpias y con adecuada desinfección;

6. Asegurar que las calibraciones necesarias hayan sido realizadas y se mantengan los registros;

7. Asegurar que el equipamiento y sus instrucciones de uso sean mantenidos y los registros sean llevados;

8. Asegurar que los protocolos de validación y los registros son revisados y aprobados;

9. Evaluación de las propuestas de cambio en el producto, proceso o equipamiento;

10. Asegurar que los cambios en las instalaciones y equipamiento sean calificados, cuando corresponda.

Auditorías Internas (Autoinspecciones)

2.14 Para cumplir con los principios de BPF para APIs deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa aprobado.

2.15 Los resultados de las auditorías y las acciones correctivas deben documentarse y ser consideradas por el responsable de la firma. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.

Revisión de Calidad del Producto

2.16 Deben efectuarse revisiones periódicas de calidad de APIs con el objetivo de verificar la consistencia del proceso. Normalmente, tales revisiones deben ser realizadas y documentadas en forma anual y deben incluir al menos:

- Una revisión de resultados de controles críticos en proceso y de ensayos críticos en APIs;

- Una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas;

- Una revisión de todos los desvíos críticos o de no conformidad e investigaciones relacionadas;

- Una revisión de todo cambio realizado en el proceso o método analítico;

- Una revisión de los resultados del monitoreo del programa de estabilidad;

- Una revisión de todos los rechazos relacionados con la calidad, quejas y recolección del mercado;

- Una revisión de adecuación de acciones correctivas.

2.17 Los resultados de estas revisiones deben evaluarse y debe emprenderse una estimación de acciones correctivas o de revalidación. Las razones para tales acciones correctivas deben documentarse. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.

3 PERSONAL

Calificación de Personal

3.1 Debe haber un número adecuado de personal calificado con la apropiada educación, experiencia y/o entrenamiento para llevar a cabo y supervisar la elaboración de intermediarios y APIs.

3.2 Las responsabilidades de todo el personal involucrado en la elaboración de intermediarios y APIs deben estar especificadas por escrito.

3.3 El entrenamiento debe hacerse regularmente por personas calificadas y debe cubrir como mínimo las operaciones que cada empleado realiza y las GMP relacionadas con las funciones del empleado. Deben mantenerse registros de entrenamiento y estos deben ser periódicamente evaluados.

Higiene del Personal

3.4 El personal debe cumplir con hábitos de salud e higiene.

3.5 El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para la actividad de elaboración con la cual está involucrado, y debe cambiarse cuando corresponda. La ropa protectora adicional, para cabeza, cara, manos y brazos debe usarse cuando sea necesario, para proteger intermediarios y APIs de la contaminación.

3.6 El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o APIs.

3.7 Fumar, comer, beber, mascar, y el almacenamiento de alimentos, debe restringirse a áreas asignadas separadas de las de elaboración.

3.8 El personal que sufre enfermedades infecciosas o con lesiones abiertas en superficies expuestas del cuerpo no debe ocuparse en actividades que puedan comprometer la calidad de los APIs. Cualquier persona que muestre en algún momento (tanto por examen médico o por observación de un supervisor) tener una aparente enfermedad o lesión abierta, debe excluirse de las actividades en las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del APIs, hasta que las condiciones sean corregidas o el personal médico calificado determine que la inclusión de la persona no arriesga la seguridad o calidad del APIs.

Consultores

3.9 Los consultores asesores de manufactura y control de intermediarios y APIs deben tener suficiente educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de todo ello, para asesorar en la materia para la cual son contratados.

3.10 Deben llevarse registros exponiendo nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.

4 EDIFICIOS E INSTALACIONES (SERVICIOS DE SOPORTE)

Diseño y Construcción

4.1 Los edificios e instalaciones usados en la manufactura de intermediarios y APIs deben ubicarse, diseñarse y construirse facilitando la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas al tipo y etapa de elaboración. Las instalaciones deben diseñarse para minimizar la potencial contaminación. Si se hubiesen establecido especificaciones microbiológicas para intermediarios o APIs, las instalaciones deben diseñarse en forma apropiada para limitar la exposición a contaminaciones microbiológicas inconvenientes.

4.2 Los edificios e instalaciones deben tener espacio adecuado para la ubicación ordenada del equipamiento y mantenerlo para prevenir confusiones y contaminación.

4.3 Todo equipamiento que posea por sí mismo protección adecuada del material (por ejemplo, sistema cerrado) puede ubicarse en el exterior.

4.4 El flujo de materiales y personal a través del edificio o anexos debe diseñarse para prevenir confusiones o contaminación.

4.5 Deben definirse áreas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales entrantes, pendientes de liberación;

- Cuarentena antes de la liberación de intermediarios y APIs;

- Muestreo de intermediarios y APIs;

- Permanencia de materiales rechazados antes de la disposición final (por ejemplo, devolución, reprocesado o destrucción);

- Almacenamiento de materiales liberados;

- Operaciones de producción;

- Acondicionamiento y etiquetado;

- Operaciones de laboratorio.

4.6 Debe proveerse al personal de los sanitarios adecuados, provistos de agua fría y caliente, así como de jabón o detergente apropiados, secadores de aire o servicio de toallas individuales. Deben estar separados de áreas de elaboración, pero con fácil acceso desde las mismas. Cuando sea necesario debe proveerse de adecuadas áreas de duchas o cambio de ropa.

4.7 Las áreas de laboratorio deben estar separadas del área de producción. Aquellas usadas para controles en proceso, pueden ubicarse en áreas de producción, teniendo en cuenta que las operaciones del proceso de producción no afecten adversamente la exactitud de las medidas de laboratorio, y el laboratorio y sus operaciones no afecten los procesos de producción de intermediarios o APIs.

Servicios

4.8 Todos los servicios que puedan afectar la calidad del producto (por ejemplo: vapor, gases, aire comprimido y calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire) deben estar calificados y monitoreados convenientemente y deberán tomarse acciones cuando los límites sean excedidos. Debe disponerse de esquemas para estos sistemas de servicios.

4.9 Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y sistemas de extracción. Estos sistemas deberán diseñarse y construirse minimizando riesgos de contaminación y contaminación cruzada, y deberán incluir equipos para control de la presión de aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura en forma adecuada durante la etapa de elaboración. Se deberá prestar especial atención a aquellas áreas donde los APIs se encuentren expuestos al medio ambiente.

4.10 En el caso que el aire sea recirculado a áreas de producción, deben tomarse medidas apropiadas para el control de riesgo de contaminación cruzada.

4.11 Todas las cañerías instaladas deben estar apropiadamente identificadas. Además puede existir identificación de líneas individuales, documentación, sistemas de control computarizado, o medios alternativos. Las cañerías deben ubicarse apropiadamente para evitar el riesgo de contaminación de intermediarios o APIs.

4.12 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y deben estar provistos de una toma de aire o un dispositivo adecuado para evitar reflujo, cuando corresponda.

Agua

4.13 El agua usada en la elaboración de APIs debe ser adecuada para dicho uso.

4.14 El agua de proceso debe como mínimo seguir la guía de OMS para calidad de agua potable, a menos que se justifique otra calidad.

4.15 Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del API, y son exigidas estrictas especificaciones químicas y/o microbiológicas de calidad de agua, deben establecerse especificaciones apropiadas para parámetros físico/químicos, recuento microbiano total, organismos objetables y/o endotoxinas.

4.16 Si el agua utilizada en el proceso es tratada por el elaborador para alcanzar una determinada calidad, el proceso de tratamiento debe validarse y monitorearse con límites apropiados de acción.

4.17 Cuando se elabora un API no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua utilizada en la aislación final y en las etapas de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiano total, organismos objetables y endotoxinas.

Areas de Contención

4.18 En la producción de materiales sensibilizantes tales como penicilinas y cefalosporinas, las áreas de producción deben ser dedicadas. Pueden incluir instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos de producción.

4.19 Areas de producción dedicadas deberán también utilizarse cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicidad (por ejemplo, ciertos esteroides o agentes citotóxicos anticancerosos) a menos que los procedimientos de limpieza y/o inactivación estén validados y se mantengan.

4.20 Deben establecerse e implementarse medidas apropiadas para prevenir contaminación cruzada entre personal, materiales, etc., que se trasladen de un área dedicada a otra.

4.21 Ninguna actividad productiva (incluyendo pesada, molienda o envasado) de material no farmacéutico, altamente tóxico tales como herbicidas y pesticidas, no deberá realizarse utilizando las instalaciones y/o equipamiento usado para la producción de APIs. El manejo y almacenamiento de estos materiales deberá estar separado de los APIs.

Iluminación

4.22 En todas las áreas debe proveerse de adecuada iluminación para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones.

Desagües y Residuos

4.23 Todos los residuos y desechos (por ejemplo, sólidos, líquidos o gases provenientes de la elaboración) producidos en y desde los edificios y las áreas adyacentes deben eliminarse oportunamente de manera inocua y en forma sanitaria. Los contenedores y los conductos para materiales de desecho deben estar claramente identificados.

Sanitización y Mantenimiento

4.24 Los edificios utilizados para la elaboración de intermediarios y APIs deben estar mantenidos apropiadamente y en condiciones de limpieza adecuadas.

4.25 Deben establecerse procedimientos escritos asignando responsabilidades para la sanitización y describiendo programas, métodos y equipamiento de limpieza y los materiales utilizados en los edificios e instalaciones.

4.26 Cuando sea necesario, deben también ser establecidos procedimientos escritos para el uso adecuado de rodenticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes de limpieza y sanitizantes, para prevenir la contaminación del equipamiento, de los materiales de partida, de embalaje, etiquetado, intermediarios y APIs.

5 EQUIPAMIENTO DE PROCESO

Diseño y Construcción

5.1 El equipamiento usado en la manufactura de intermediarios y APIs debe ser de apropiado diseño y tamaño adecuado, y estar correctamente ubicado para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

5.2 El equipamiento debe estar construido de forma tal que las superficies en contacto con los materiales de partida, intermediarios o APIs no alteren su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.3 El equipamiento de producción debe usarse sólo dentro del rango de su calificación de operación.

5.4 El equipamiento principal (por ejemplo reactores, contenedores de almacenamiento) y líneas de proceso instaladas de manera permanente usados durante la producción del intermediario o API, deben estar adecuadamente identificados.

5.5 Ninguna sustancia asociada con el funcionamiento del equipamiento tales como lubricantes, fluidos de enfriamiento o calefacción, deben estar en contacto con los intermediarios o APIs ni alterar su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras. Cualquier desviación de esto debería evaluarse para asegurar que no hay detrimento en la aptitud del material. Deben usarse, cuando sea posible, lubricantes y aceites grado alimenticio.

5.6 Cuando sea necesario debe usarse equipamiento cerrado o contenido. Si se utiliza un equipo abierto o se procede a la apertura del mismo, deben tomarse adecuadas precauciones para minimizar el riesgo de contaminación.

5.7 Debe mantenerse un conjunto de esquemas actualizados de equipamiento e instalaciones críticas (por ejemplo, instrumentación).

Mantenimiento y Limpieza del Equipamiento

5.8 Deben establecerse programas y procedimientos (incluyendo asignación de responsabilidades) para el mantenimiento preventivo del equipamiento.

5.9 Deben establecerse procedimientos escritos para la limpieza del equipamiento y su subsecuente liberación de uso para la elaboración de intermediarios y APIs. Los procedimientos de limpieza deben contener suficientes detalles para permitir que operarios la efectúen en cada equipo de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos deberán incluir:

- Asignación de responsabilidad para la limpieza del equipamiento;

- Programas de limpieza incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización;

- Descripción completa de métodos y materiales incluyendo dilución de agentes limpiadores utilizados;

- Cuando corresponda, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo para asegurar una adecuada limpieza;

- Instrucciones para remover o destruir la identificación del lote anterior;

- Instrucciones para la protección de la contaminación del equipo limpio, previo su uso;

- Inspección del equipo para la limpieza inmediatamente antes del uso;

- Cuando corresponda, establecer el máximo tiempo que puede transcurrir entre el momento en que se completa el proceso y la limpieza del equipamiento.

5.10 Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse y cuando corresponda sanitizarse o esterilizarse para prevenir contaminación o arrastre de material anterior que podría alterar la calidad del intermediario o API, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.11 Cuando el equipamiento está asignado a producción continua o campaña de sucesivos lotes del mismo intermediario o API, el equipamiento debe limpiarse en intervalos apropiados para prevenir formación o arrastre de contaminantes (por ejemplo, niveles de microorganismos objetables).

5.12 Para prevenir contaminación cruzada, los equipos no dedicados deben limpiarse entre producción de diferentes materiales.

5.13 Deben definirse y justificarse los criterios de aceptación para residuos, los procedimientos y agentes de limpieza.

5.14 El equipamiento debe identificarse por medios apropiados respecto de su contenido y estadío de limpieza.

Calibración

5.15 El equipamiento de control, pesadas, medidas, monitoreo y ensayos críticos para asegurar la calidad de los intermediarios o APIs, deben ser calibrados acorde a procedimientos escritos y un programa establecido.

5.16 Las calibraciones deben realizarse utilizando estándares trazables o certificados, si existiera.

5.17 Deben conservarse registro de estas calibraciones.

5.18 El estado de calibración actualizado de equipamiento crítico debe ser conocido y verificado.

5.19 No deben utilizarse instrumentos que no posean criterios de calibración.

5.20 Las desviaciones de estándares de calibración aprobados en instrumentos críticos, debe investigarse para determinar el impacto en la calidad de los intermediarios o APIs elaborados utilizando este equipamiento después de la última calibración satisfactoria.

Sistemas Computarizados

5.21 Los sistemas computarizados relacionados con BPF deben validarse. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y lo crítico de la aplicación computarizada.

5.22 La calificación de la instalación y la calificación operacional debe demostrar la adecuación de hardware y software para realizar la tarea asignada.

5.23 El software comercialmente disponible que ha sido calificado no requiere el mismo nivel de testeo. Si el sistema que existe no fue validado en la instalación, una validación retrospectiva puede llevarse a cabo si está disponible la documentación adecuada.

5.24 Los sistemas computarizados deben tener suficientes controles para prevenir acceso no autorizado o cambio de datos. Debe haber control para prevenir omisiones en datos (por ejemplo, sistema desconectado y datos no capturados). Debe haber registro de cualquier cambio de datos echo, el ingreso previo, quien hizo el cambio y cuando.

5.25 Deben estar disponibles los procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de los sistemas computarizados.

5.26 Cuando se ingresan manualmente datos críticos debe haber un control adicional en la exactitud de la entrada. Dicha operatoria puede ser realizada por un segundo operador o por el mismo sistema.

5.27 Si se producen incidentes en sistemas computarizados que puedan afectar la calidad de intermediarios o APIs, la confiabilidad de los registros o resultados de análisis, deben registrarse e investigarse.

5.28 Los cambios en sistemas computarizados deben realizarse de acuerdo a los cambios de procedimiento y deben ser formalmente autorizados, documentados y testeados. Los registros deben llevarse para todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras hechas al hardware, software y cualquier otro componente crítico del sistema. Estos registros deben demostrar que el sistema se mantiene en estado de validación.

5.29 Si se produce una caída del sistema o el mismo falla, lo cual conduce a una pérdida permanente de registros debe proveerse de un sistema “back up”. Para todo sistema computarizado debe establecerse un medio de protección de aseguramiento de datos.

5.30 Los datos pueden ser registrados por un segundo medio además del sistema computarizado.

6 DOCUMENTACION Y REGISTRO

Sistema de Documentación y Especificaciones

6.1 Todos los documentos relacionados con la elaboración de intermediarios o APIs deben prepararse, revisarse, aprobarse y distribuirse de acuerdo a procedimientos escritos. Tales documentos pueden estar en papel o en forma electrónica.

6.2 La emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos debe ser controlada con mantenimiento de revisiones históricas.

6.3 Un procedimiento debe ser establecido para la retención de todos lo documentos apropiados (por ejemplo, informes de desarrollos históricos, de scale-up, de transferencia técnica y de procesos de validación; registros de entrenamiento, de producción, de control y de distribución). Los tiempos de retención de estos documentos deben especificarse.

6.4 Todos los registros de control, de producción y distribución deben ser retenidos por lo menos durante un año posterior a la fecha de vencimiento del lote. En el caso de APIs con fecha de re-análisis los registros deben mantenerse por lo menos durante tres años posteriores a la distribución completa del lote.

6.5 Las entradas en los registros deben ser realizadas indeleblemente en los espacios provistos para tal fin, inmediatamente después de realizada la actividad e identificando a la persona que la realiza. Las correcciones a dichas entradas deben poseer fecha y firma y permitir la lectura del original.

6.6 Durante el período de retención los registros originales o sus copias deben estar disponibles en el establecimiento donde se desarrollan las actividades descriptas. Los registros pueden trasladarse a otro sitio por medios electrónicos u otros.

6.7 Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros pueden retenerse como originales o copias certificadas tales como fotocopias, microfilms, microfichas u otros. Cuando se utilizan técnicas de reducción tales como microfilm o registro electrónico, debe encontrarse disponible el equipamiento adecuado para obtener una copia segura.

6.8 Se deben establecer y documentar especificaciones para material de partida, intermediarios cuando fuera necesario, APIs y materiales de etiquetado y acondicionamiento. Además debe establecerse especificaciones apropiadas para otros materiales como coadyuvantes de proceso, empacado u otros materiales, utilizados durante la producción de intermediarios o APIs que puedan impactar de forma crítica en la calidad de los mismos. Se deben establecer y documentar criterios de aceptación para controles en proceso.

6.9 Si se usa firma electrónica en los documentos ésta debe ser autenticada y segura.

Limpieza de Equipamiento y Registros de Uso

6.10 Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos principales deben llevar fecha y hora (si corresponde), producto, y número de lote de cada lote procesado en el equipo y la persona que ha realizado la limpieza y el mantenimiento del mismo.

6.11 Si el equipo está dedicado a la elaboración de un intermediario o API, los registros individuales del equipo no son necesarios si los lotes del intermediario o API siguen una secuencia trazable. En el caso en que se utilicen equipos dedicados, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote.

Registros de Materiales de partida, Intermediarios, Materiales de empaque y rotulado de APIs.

6.12 Los registros deben mantenerse incluyendo:

• El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada despacho de cada lote de material de partida, intermediarios, o materiales de empaque y rotulado para los APIs; el nombre del proveedor; el número de control del proveedor, si se conoce, u otro número de identificación; el número asignado y la fecha de recepción.

• Los resultados de cualquier test o análisis realizado y las conclusiones derivadas de los mismos.

• Registros trazables del uso de materiales.

• Documentación correspondiente al examen y revisión de los materiales de empaque y rotulado de APIs, en conformidad con las especificaciones establecidas.

• La decisión final respecto al rechazo de materiales de partida, materiales de empaque y rotulado de APIs y sus intermediarios.

6.13 Los rótulos maestros (aprobados) deben mantenerse para ser comparados con los emitidos

Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)

6.14 Para asegurar la uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada intermediario y API deben ser preparadas, fechadas y firmadas por una persona, e independientemente chequeadas, fechadas y firmadas por personal de la unidad de calidad.

6.15 Las instrucciones deben incluir:

• El nombre del intermediario o API a ser elaborado y un código de identificación de referencia si corresponde.

• Una lista completa de materiales de partida, e intermediarios designados por los nombres o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica especial de calidad.

• Un informe exacto de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a ser usado, incluyendo la unidad de medida. Cuando la cantidad no es fija, el cálculo para cada tamaño de lote debe incluirse. Se deben justificar las variaciones en las cantidades.

• El área de elaboración y el equipamiento utilizado.

• Las instrucciones detalladas de producción deben incluir:

- Secuencias a seguir.

- Especificaciones de proceso.

- Instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus criterios de aceptación cuando corresponda.

- Tiempos límites para completar etapas individuales del proceso y/o el proceso total cuando corresponda.

- Rendimientos esperados en los tiempos y etapas del proceso.

• Cuando sea necesario anotaciones especiales y precauciones a seguir.

• Instrucciones para almacenamiento del intermediario o API, para asegurar su aptitud de uso, incluyendo materiales de acondicionamiento y rotulado, y condiciones y tiempos límites de almacenamiento.

Registros de lote de Producción y Control

6.16 Los Registros de Producción deben prepararse para cada intermediario y API y deben incluir información completa relacionada a la producción y control de cada lote. El registro de cada lote de producción debe controlarse antes de su emisión para asegurar que corresponda a la versión correcta y sea una reproducción segura de las instrucciones maestras de producción.

6.17 Los registros deben enumerarse con un único número de identificación o lote, fechados y firmados al ser emitidos. En producción continua, el código de producto junto con la fecha y la hora pueden servir como única identificación hasta que el número final se asigne.

6.18 La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro del lote de producción debe incluir:

• Fecha y tiempos.

• Identificación de los principales equipos (por ejemplo: reactores secadores, mezcladoras, etc.) usados.

• Identificación específica de cada lote incluyendo pesos, medidas, y número de lotes de materiales de partida, intermediarios o cualquier material reprocesado usado durante la elaboración.

• Resultados reales registrados para parámetros críticos de procesos.

• Muestreos realizados.

• Firma de las personas que llevan a cabo y supervisan o chequean directamente cada etapa crítica en la operación.

• Resultados de análisis de laboratorio en proceso.

• Rendimiento real en etapas y tiempos del proceso.

• Descripción del empaque y rotulado para intermediarios o APIs .

• Rótulos representativos del API o intermediario.

• Cualquier desviación detectada, su evaluación, su investigación si corresponde o una referencia de que la misma se realiza separadamente.

• Resultados del test de liberación.

6.19 Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para las desviaciones críticas o fallas observadas en lotes de intermediarios o APIs para cumplir especificaciones. La investigación debe extenderse a otros lotes que puedan estar asociados con fallas o desviaciones específicas.

Registros de Laboratorio de Control

6.20 Los registros de laboratorio de control deben incluir datos completos obtenidos de los análisis realizados para asegurar el cumplimiento con los estándares y especificaciones establecidas, incluyendo:

• Una descripción de las muestras recibidas para ensayo, incluyendo el nombre del material u origen, número de lote u otro código distintivo, fecha de muestreo y, cuando corresponda, la cantidad y la fecha de recepción de las mismas.

• Una referencia de cada método de análisis utilizado.

• Una referencia sobre pesadas y medidas de muestras utilizadas para cada análisis según el método descripto; datos sobre preparación y análisis de estándares de referencia, reactivos y soluciones estándar.

• Un registro completo de los datos crudos generados en cada análisis, cromatogramas, espectros y registros debidamente identificados con el número de lote analizado.

• Hoja de cálculo incluyendo, por ejemplo unidades de medida, factores de conversión y equivalencias.

• Informe de los resultados y su comparación con los criterios de aceptación establecidos.

• Firma del analista y fecha en que se realizaron los análisis.

• Fecha y firma de un supervisor.

6.21 Los informes completos deben mantenerse para:

• Cualquier modificación de un método analítico establecido.

• Calibración periódica de instrumentos y aparatos.

• Ensayos de estabilidad realizados en APIs.

• Investigaciones sobre datos fuera de especificaciones.

Revisión de Registros de lote de producción.

6.22 Los procedimientos escritos deben establecerse y seguirse para la revisión y aprobación de registros de lote de producción y control de laboratorio, incluyendo empaque y rotulado, para determinar el cumplimiento con las especificaciones establecidas del intermediario o API antes de liberar el lote o distribuirlo.

6.23 Los registros de lote de producción y control de laboratorio de etapas críticas del proceso deben ser revisados y aprobados por la unidad de calidad antes que el lote de API sea liberado o distribuido. Los correspondientes a etapas no críticas del proceso pueden ser revisados por personal calificado de producción u otras unidades, siguiendo procedimientos aprobados por la unidad de calidad.

6.24 Toda desviación, investigación e informe fuera de especificaciones, debe ser revisado como parte del registro de lote previo a su liberación.

6.25 La unidad de calidad puede delegar a la de producción, la responsabilidad y autoridad para liberar intermediarios, excepto en aquellos casos en que el intermediario se transfiera a un destino en el cual se halla fuera del control del fabricante.

7- MANEJO DE MATERIALES

Controles Generales

7.1 Deben existir procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.

7.2 Los elaboradores de intermediarios y/o APIs deben poseer un sistema para la evaluación de suministros de materiales críticos.

7.3 Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el elaborador, el productor del intermediario y/o API debe disponer del nombre y la dirección del mismo.

7.5 Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección 13, Control de Cambios.

Recepción y Cuarentena

7.6 Desde el ingreso y hasta su aprobación, cada contenedor o grupo de contenedores de materiales debe ser examinado visualmente para un correcto rotulado (incluida la correlación entre el nombre usado por el proveedor y el utilizado en la empresa si fuesen diferentes), daños en el contenedor, sellos rotos y evidencias de descomposición o contaminación. Los materiales deben permanecer en cuarentena hasta haber sido muestreados, analizados o examinados si corresponde y liberados para su uso.

7.7 Antes de que los materiales ingresados sean mezclados con el stock existente (por ejemplo: solventes o stocks en silos) deben ser identificados correctamente, analizados si corresponde, y liberados. Los procedimientos deben estar disponibles para prevenir descarga errónea de materiales en el stock existente.

7.8 Si los graneles recibidos se almacenan en tanques no dedicados, debe asegurarse que no existe contaminación cruzada a partir de los mismos. Para asegurar que esto no ocurra debe incluirse en forma total o parcial la siguiente documentación:

- Certificado de limpieza

- Análisis de trazas de impurezas

- Auditorías del proveedor

7.9 Se deben identificar los contenedores principales y sus correspondientes conductos, así como las líneas de llenado y descarga.

7.10 Cada contenedor de materiales o grupo de ellos, debe identificarse con un código distintivo, lote o número de recepción. Dicho número debe ser usado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un sistema que permita identificar el estado de cada lote.

Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos

7.11 Se debe realizar al menos un análisis para verificar la identidad de cada lote de material, con excepción de los materiales descriptos en 7.12. Un certificado de análisis del proveedor puede ser usado en lugar de realizar otros ensayos, con tal que el elaborador posea un sistema para la evaluación de sus proveedores.

7.12 La aprobación del proveedor debe incluir una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el elaborador puede proveer consistentemente materiales que cumplan especificaciones. Se deben realizar análisis completos sobre por lo menos tres lotes antes de reducir los análisis internos. Sin embargo, como mínimo, un análisis completo debe ser llevado a cabo a intervalos apropiados y comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse a intervalos regulares.

7.13 Los coadyuvantes de proceso, materiales de partida altamente tóxicos o peligrosos, otros materiales especiales o materiales transferidos a otra unidad dentro del control de la compañía, no requieren análisis si el Certificado de Análisis del elaborador se obtiene, demostrando que dichos materiales de partida cumplen con las especificaciones establecidas. El examen visual de los contenedores, su rótulo y el registro de su número de lote, debe ayudar en la identificación de dichos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, debe justificarse y ducumentarse.

7.14 El muestreo del lote de material debe ser representativo. El método de muestreo debe especificar el número de contenedores a muestrear, que parte del contenedor es muestreada y la cantidad de material a muestrear en cada contenedor. El número de contenedor a muestrear y el tamaño de la muestra debe basarse en un plan de muestreo que tenga en consideración lo critico del material, la variedad del material, los datos de calidad históricos del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.

7.15 El muestreo debe realizarse en un ambiente definido y con procedimientos diseñados para prevenir la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

7.16 Los contenedores a muestrear deben ser abiertos cuidadosamente y posteriormente cerrados. Debe indicarse que el mismo ha sido muestreado.

Almacenamiento

7.17 Los materiales deben manipularse y almacenarse de manera de prevenir degradación, contaminación y contaminación cruzada.

7.18 Los materiales almacenados en tambores, cajas, o bolsas, no deben situarse sobre el piso y, cuando corresponde, adecuadamente separados para permitir su limpieza o inspección.

7.19 Los materiales deben almacenarse en condiciones y por un período de tiempo que no afecte de manera adversa su calidad, y debe controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

7.20 Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, provistos de rótulos de identificación que permanezcan legibles. Los contenedores deben limpiarse previamente a ser abiertos para su uso.

7.21 Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en la elaboración.

Re-evaluación

7.22 Cuando corresponda los materiales deben ser re-evaluados para determinar la conveniencia de su uso (por ejemplo, luego de un prolongado almacenamiento o exposición al calor o la humedad).

8. PRODUCCION Y CONTROLES EN PROCESO

Operaciones de Producción

8.1 Los materiales de partida para la elaboración de intermediarios y APIs deben pesarse bajo condiciones que no afecten su idoneidad. Los instrumentos de pesada y medida deben ser convenientemente precisos para el uso propuesto.

8.2 Si el material es subdividido para su posterior uso en operaciones de producción, los contenedores deben ser adecuados e identificarse con la siguiente información:

• Nombre del material y/o código.

• Número de control o recepción.

• Peso o medida del material en el nuevo envase.

• Fecha de reanálisis o re-evaluación, si corresponde.

8.3 Las pesadas críticas, medidas u operaciones de subdivisión del material deben estar sujetas a un control equivalente. Previo a su uso, personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote para el intermediario o API propuesto.

8.4 Otras actividades críticas deben estar sujetas a un control equivalente.

8.5 Los rendimientos reales deben compararse con los esperados en las distintas etapas de producción. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos deben establecerse basados en pruebas de laboratorio, escalas piloto o datos de manufactura. Las desviaciones en el rendimiento asociadas con etapas críticas del proceso, deben investigarse para determinar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes correspondientes.

8.6 Cualquier desviación debe documentarse, explicarse e investigarse.

8.7 El estado de las unidades principales del equipamiento de proceso debe indicarse, ya sea en las unidades individuales o por medio de documentación apropiada, sistema computarizado u otros medios.

8.8 Los materiales a ser reprocesados deben controlarse adecuadamente para prevenir su uso no autorizado.

Tiempos límites

8.9 Si se establece un tiempo límite en las instrucciones maestras de producción (ver 6.14) el mismo debe asegurar la calidad de los intermediarios y APIs. Las desviaciones deben ser documentadas y evaluadas. Los tiempos límites pueden ser inapropiados cuando durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (por ejemplo: ajuste de pH, hidrogenación, secado hasta una especificación predeterminada). En este caso, las etapas del proceso o la finalización de las reacciones deben determinarse por muestreos y análisis en proceso.

8.10 Los intermediarios necesarios para procesos posteriores deben almacenarse bajo condiciones apropiadas que aseguren su aptitud de uso.

Muestreo y Controles en Proceso

8.11 Se deben establecer procedimientos escritos que permitan monitorear la evolución y el control de etapas del proceso, las cuales puedan causar variabilidad en la calidad de intermediarios y APIs. Los controles en proceso y sus criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante las etapas de desarrollo o por datos históricos.

8.12 El criterio de aceptación y el tipo y alcance de los controles, dependerán de la naturaleza del intermediario o API que se esté elaborando, de la reacción o etapa del proceso que se esté realizando y del grado en que el proceso pueda producir una variación en la calidad del producto. En las primeras etapas de proceso puede ser apropiado realizar controles en proceso menos exigentes, mientras que controles más estrictos deben realizarse en las últimas etapas (por ejemplo etapas de aislación, purificación).

8.13 La unidad(es) de calidad debe escribir y aprobar controles críticos en proceso (y monitoreo de procesos críticos), incluyendo puntos de control y métodos utilizados.

8.14 Los controles en proceso pueden ser realizados por personal calificado del Departamento de producción. El proceso puede ser ajustado sin aprobación previa por la unidad(es) de calidad, si el ajuste se realiza dentro de los límites aprobados por la unidad(es) de calidad. Todos los controles y resultados deben ser exhaustivamente documentados como parte del registro de lote.

8.15 Deben existir procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, intermediarios y APIs. Los planes de muestreo y procedimientos deben basarse en prácticas de muestreo científicamente ciertas.

8.16 Los muestreos en proceso deben realizarse utilizando procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado. Los procedimientos deben establecerse de manera de asegurar la integridad de la muestra después de obtenida.

8.17 Normalmente no son necesarias investigaciones de datos fuera de especificación para aquellos análisis en proceso realizados con el propósito de monitorear y/o ajustar el mismo.

Mezcla de Lotes de Intermediarios o APIs

8.18 Para el propósito de este documento “mezcla” se define como el proceso de combinar materiales dentro de la misma especificación para producir un intermediario o API homogéneo. La mezcla de fracciones en proceso de un lote en particular (por ejemplo recolección de varias cargas de centrífuga a partir de un único lote de cristalización) para su posterior procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

8.19 Los lotes fuera de especificación no deben ser mezclados con otros lotes con el propósito de cumplir especificaciones. Cada lote incorporado en la mezcla debe ser elaborado usando el proceso establecido y debe ser analizado individualmente corroborando que cumpla especificaciones antes de ser incorporado a la mezcla.

8.20 Las operaciones aceptables en el mezclado incluyen, pero no se limitan a:

• Mezclado de pequeños lotes para incrementar el tamaño de lote;

• Mezcla de remanentes (por ejemplo pequeñas cantidades de material aislado) provenientes de lotes del mismo intermediario o API para formar un único lote.

8.21 Los procesos de mezclado deben ser adecuadamente controlados y documentados, y el lote de la mezcla debe ser analizado debiendo cumplir las especificaciones establecidas.

8.22 El registro de lotes del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla

8.23 Cuando los parámetros físicos de los APIs son críticos (por ejemplo: APIs usados en formas sólidas orales o suspensiones), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar homogeneidad del lote obtenido. La validación debe incluir el análisis de parámetros críticos (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula, densidad del granel) que pueden ser afectados.

8.24 Si el proceso de mezclado afecta la estabilidad, deben realizarse controles adecuados al producto obtenido.

8.25 La fecha de expiración o de re-análisis del lote obtenido por mezcla debe basarse en la fecha de elaboración del remanente o del lote más antiguo utilizado en la mezcla.

Control de Contaminación

8.26 Si existe un control adecuado, los materiales remanenetes pueden ser trabsferidos a sucesivos lotes del mismo intermediario o API. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos posterior a la descarga de centrífuga y una descarga incompleta de fluidos o cristales provenientes de reactores hacia el siguiente paso del proceso. Esta práctica no debe dar lugar a una transferencia de degradados o de contaminación microbiana que pueda alterar el perfil de impurezas establecido para el API.

8.27 Las operaciones de producción deben realizarse de manera de prevenir la contaminación de intermediarios o APIs por otros materiales.

8.28 Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulan APIs posteriormente a su purificación.

9 EMPAQUE Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE APIS E INTERMEDIARIOS

Generalidades

9.1 Deberán escribirse procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, evaluación, liberación y manipuleo de los materiales de empaque y rotulado.

9.2 Dichos materiales deberán cumplir con especificaciones establecidas. Los materiales que no las cumplan deberán ser rechazados a fin de evitar su utilización accidental.

9.3 Deberán llevarse registros del movimiento de dichos materiales sean éstos aceptados o rechazados, especificando su recepción y evaluación.

Materiales de Empaque

9.4 El envase debe proveer protección adecuada del APIs o Intermediarios contra deterioro o contaminaciones que pudieran darse durante su transporte o almacenamiento.

9.5 El envase debe ser limpio y, cuando el producto lo requiera, sanitizado en forma adecuada para el uso pretendido. No debe ser reactivo, aditivo o absortivo como para alterarla calidad del producto dentro de los límites especificados.

9.6 Si el envase es reutilizable, deberá ser limpiado según procedimientos escritos.

Emisión y Control de Rótulos

9.7 El acceso a las áreas de rotulado estará restringido a personal autorizado.

9.8 Deben usarse procedimientos para conciliar las cantidades de materiales emitidos, utilizados y devueltos. Toda discrepancia deberá ser investigada, y dicha investigación deberá ser aprobada por el Departamento de Calidad.

9.9 Todo exceso de materiales ya impresos con un número de lote, deberá ser destruido. Los materiales destinados a devolución deberán almacenarse apropiadamente de forma de evitar confusiones.

9.10 Los rótulos obsoletos deberán ser destruidos.

9.11 El instrumental utilizado para la impresión de rótulos debe ser controlado de forma de asegurar que toda impresión realizada cumpla con las especificaciones del Registro de Producción de cada lote.

9.12 Los rótulos emitidos para un lote deben ser examinados cuidadosamente a fin de verificar la conformidad con las especificaciones del Registro Maestro de Producción. El resultado de dicha examinación deberá ser documentado.

9.13 El Registro de Producción de cada lote deberá guardar un ejemplar del rótulo correspondiente.

Operaciones de Empaque y Rotulado

9.14 Deberán existir procedimientos documentados a fin de asegurar el uso de los materiales de empaque y rotulado apropiados.

9.15 Deberá prevenirse toda confusión durante las operaciones de rotulado, por medio de una adecuada separación espacial entra las operaciones relacionadas con distintos APIs o Intermediarios.

9.16 Los rótulos usados en los envases de APIs e Intermediarios deben indicar el nombre o código identificatorio del producto, el número de lote, y las condiciones de almacenamiento dado que dicha información es crítica para asegurar la calidad del producto.

9.17 Si el APIs o Intermediarios se transferirá a algún destino en el cual no se hallará bajo el control del fabricante, deberá incluirse también en el rótulo los datos correspondientes a: nombre y dirección del fabricante, cantidad de producto contenido, condiciones especiales de transporte, y requerimientos legales especiales. Si el API posee una fecha de vencimiento, ésta debe indicarse en el rótulo y en el Certificado de Análisis. Si el producto posee una fecha de re-evaluación, ésta debe indicarse en el rótulo y/o en el Certificado de Análisis.

9.18 Las instalaciones para el empaque y el rotulado deben ser inspeccionadas inmediatamente antes de ser usadas, a fin de asegurar que ningún material necesita ser cambiado para la próxima operación. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.

9.19 Los APIs e Intermediarios empacados y rotulados deben inspeccionarse a fin de verificar que los envases llevan el rótulo correcto. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.

9.20 Los envases de APIs o Intermediarios que se transferirán a algún destino en el cual no se hallarán bajo el control del fabricante, deberán cerrarse herméticamente, de forma que si dicho cierre es violado, el receptor estará alertado acerca de la posibilidad de que el producto se halle alterado.

10- ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Procedimientos de Almacenamiento

10.1 Las instalaciones deben ser adecuadas para el depósito de todos los materiales en condiciones apropiadas (por ejemplo, temperatura y humedad controladas cuando esto sea necesario). Deben llevarse registros de dichas condiciones cuando estas sean críticas para el mantenimiento de las características del producto.

10.2 A menos que exista un sistema alternativo para prevenir el uso no autorizado o accidental de los productos correspondientes a cuarentena, rechazo, devolución o recuperación, deberán asignarse áreas separadas de almacenamiento temporario para dichos productos hasta que se tome la decisión sobre el destino que se les dará.

Procedimientos de Distribución

10.3 Los APIs e Intermediarios sólo podrán ser liberados para su distribución a terceros cuando el Departamento de Calidad los haya liberado. Los APIs e Intermediarios en cuarentena podrán ser transferidos a hacia otros Departamentos bajo el control de la empresa cuando el Departamento de Calidad así lo autorice, y si los controles y documentación están en regla.

10.4 Los APIs e Intermediarios deben transportarse de forma de no afectar su calidad.

10.5 Las condiciones especiales de transporte o almacenamiento deben constar en el rótulo de los APIs e Intermediarios que así lo requieran.

10.6 El elaborador debe asegurar que el contratista de transporte para los APIs e Intermediarios conozca y cumpla las condiciones de almacenamiento y transporte adecuadas.

10.7 Debe existir un sistema de registros de distribución que permita la recuperación de cada lote de APIs y/o Intermediarios.

11 CONTROLES DE LABORATORIO

Controles Generales

11.1 Los Departamentos de Calidad independientes deben tener a su disposición instalaciones de laboratorio adecuadas.

11.2 Deberán existir procedimientos documentados para el muestreo, la evaluación, la aprobación o rechazo, y el registro y archivo de los datos de laboratorio. Los registros del laboratorio deben llevarse de acuerdo con la Sección "Registros de Laboratorio de Control".

11.3 Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación deben ser apropiados y con fundamento científico, a fin de asegurar que las materias primas, loa APIs, los Intermediarios y los materiales de rótulo y empaque cumplen con los estándares de calidad y/o pureza. Las especificaciones y procedimientos de evaluación deben ser consistentes con aquellos registrados en los archivos. Podrán existir especificaciones adicionales a las incluidas en los archivos. Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación, incluidos los cambios en ellos, deben ser esbozados por una unidad organizacional adecuada, y aprobados por el Departamento de Calidad.

11.4 Las especificaciones para los APIs deben ser establecidas de acuerdo con estándares aceptados, y consistentes con los procesos de manufactura. Ellas deben incluir un control de impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas e inorgánicas, y residuos de solventes). Si los APIs tienen una especificación de pureza microbiológica, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados para el recuento de microorganismos, y ausencia de microorganismos objetables. Si los APIs tienen una especificación para endotoxinas, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados.

11.5 Los controles de laboratorio deben documentarse en el momento de su ejecución. Toda desviación de los procedimientos descriptos deberá documentarse y explicarse.

11.6 Todo resultado fuera de especificación (OOS) deberá ser investigado y documentado de acuerdo con un procedimiento. Dicho procedimiento requerirá análisis de datos, evaluación de la existencia de algún problema de relevancia, designación de acciones correctivas, y conclusiones. Todo remuestreo y/o re-evaluación tras un OOS debe realizarse según un procedimiento documentado.

11.7 Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y rotularse siguiendo procedimientos escritos. Deberá establecerse adecuadamente una fecha de expiración para reactivos y soluciones estándar.

11.8 Para la elaboración de APIs se deberá contar con un Estándar de Referencia Primario adecuado, cuya fuente deberá estar documentada. Deberán llevarse registros del almacenamiento y el uso de cada Estándar de Referencia Primario, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Los Estándares de Referencia Primario provistos por una fuente reconocida oficialmente se usan normalmente sin evaluación previa, siempre que se hayan mantenido bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.9 Cuando no se dispone un Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente, deberá establecerse un "Estándar Primario de la casa". Este deberá evaluarse adecuadamente para establecer totalmente su identidad y pureza. Dicha evaluación se documentará apropiadamente.

11.10 Se deberá preparar, identificar, evaluar, aprobar y almacenar un Estándar de Referencia Secundario. La aptitud de cada lote del Estándar de Referencia Secundario debe determinarse antes de ser usado por primera vez, comparándolo con el Estándar de Referencia Primario. Además, cada lote deberá ser re-evaluado periódicamente según un protocolo escrito.

Evaluación de APIs e Intermediarios

11.11 Sobre cada lote de APIs e intermediarios se realizarán ensayos de laboratorio adecuados para determinar su cumplimiento con las especificaciones.

11.12 Para cada APIs se establecerá un perfil de impurezas describiendo las impurezas identificadas o no en un típico lote, producido bajo un proceso de producción controlado específico. Dicho perfil de impurezas algún dato analítico de identidad (por ejemplo, tiempo de retención), el rango de cada impureza observada, y la clasificación de cada impureza identificada (por ejemplo, orgánica, inorgánica, solvente). Normalmente, el perfil de impurezas es dependiente del proceso de producción y del origen del APIs. El perfil de impurezas no suele ser necesario para APIs de origen vegetal o provenientes de tejidos animales. Las consideraciones biotecnológicas se hallan descriptas en ICH Guideline Q6B.

11.13 El perfil de impurezas debe ser comparado, a intervalos adecuados, contra los datos históricos, a fin de detectar cambios en el APIs provenientes de modificaciones en la material de partida, en parámetros operativos de los equipos, o en el proceso de producción.

11.14 Cuando exista una especificación de calidad microbiológica, sobre cada lote de APIs e Intermediarios deberán realizarse los ensayos microbiológicos apropiados.

Validación de Procedimientos Analíticos (ver sección 12)

Certificados de Análisis

11.15 Para cada lote de APIs o intermediarios deberá emitirse un Certificados de Análisis auténtico cuando este sea solicitado.

11.16 El Certificados de Análisis deberá proveer información acerca de nombre del APIs o intermediarios, número de lote, grado y fecha de liberación cuando éstos correspondan. Para APIs o intermediarios que posean fecha de vencimiento, ésta debe constar en el Certificado de Análisis y en el rótulo. Para APIs o Intermediarios que posean fecha de re-evaluación, ésta debe constar en el Certificado de Análisis y/o en el rótulo.

11.17 El Certificado de Análisis debe incluir cada evaluación desarrollada de acuerdo los requerimientos del cliente, incluyendo los límites de aceptación, y los resultados numéricos obtenidos cuando correspondan.

11.18 El Certificado de Análisis deberá estar fechado y firmado por personal autorizado del Departamento de Calidad, y en él debe constar el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Cuando el análisis lo haya llevado a cabo un reacondicionador o reprocesador, los datos (nombre, dirección y teléfono) que deberán constar el Certificado de Análisis serán los de este último, y se añadirá además una referencia con el nombre del elaborador original.

11.19 Si un nuevo Certificado de Análisis fuera emitido por o en nombre de un reacondicionador, reprocesador o agente, el Certificado deberá llevar los datos (nombre, dirección y teléfono) del laboratorio que realizó los análisis. Además deberá incluir una referencia con el nombre del elaborador original, y una copia del Certificado de Análisis original.

Monitoreo de la Estabilidad de APIs

11.20 Debe diseñarse un Programa documentado de Monitoreo "on-going" a fin de controlar las características de estabilidad de los APIs. Los resultados se utilizarán para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento, y las fechas de re-evaluación y expiración.

11.21 Los procedimientos usados en la evaluación de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de la estabilidad.

11.22 Las muestras para evaluación de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen o se asemejen a los envases de venta.

11.23 Normalmente, los primeros tres lotes comerciales de APIs elaborados ingresan al Programa de Monitoreo para confirmar las fechas de re-evaluación y expiración. De cualquier forma, cuando los datos de estudios previos indiquen que el APIs es probablemente estable por al menos dos años, podrán ingresarse al Programa menos de tres lotes.

11.24 A partir de entonces, se agregará al Programa al menos un lote de APIs por año (salvo que no se haya elaborado ninguno) para confirmar los datos de estabilidad.

11.25 En el caso de productos con vida estable corta, la evaluación debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, en el caso de productos biotecnológicos o biológicos cuya vida estable suele ser de un año o menos, la evaluación debe hacerse mensualmente durante los primeros tres meses, y a partir de ahí, a intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del producto no está comprometida, se podrá considerar la eliminación o modificación de algunos intervalos.

11.26 Cuando corresponda, las condiciones estables de almacenamiento deberán ser consistentes con la ICH Guideline de estabilidad.

Fechas de Re-evaluación y Expiración

11.27 Cuando un producto se transferirá fuera del control del sistema de control de materiales del elaborador, y se le asigna una fecha de re-evaluación, deberá disponer de la información correspondiente a estabilidad (por ejemplo, fecha de publicación, resultados de la evaluación).

11.28 La fecha de re-evaluación o expiración deberá estar basada en la evaluación de datos obtenidos de estudios de estabilidad. Es de uso más común la fecha de re-evaluación que la de expiración.

11.29 Pueden obtenerse datos preliminares de la fecha de re-evaluación o expiración a partir de lotes a escala piloto si: (1) El método y procedimiento de manufactura del lote piloto simulan el proceso final a utilizarse en la manufactura a escala comercial; y (2)La calidad del producto obtenido es representativa de aquel que se obtendrá a escala comercial.

11.30 Deberá guardarse una muestra representativa que permita desarrollar le re-evaluación cuando corresponda.

Muestras de Retención o Reserva

11.31 La finalidad de la toma de Muestras de Retención es permitir potenciales evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de APIs o intermediarios. No se utilizarán para futuras evaluaciones de estabilidad.

11.32 Las Muestras de Retención se guardarán, adecuadamente identificadas, hasta un año posterior a la fecha de expiración establecida por el elaborador, o hasta tres años posteriores a la fecha de distribución (entre ambos, se tomará el plazo más largo). Para APIs con fecha de re-evaluación, se tomarán Muestras de Retención similares, las cuales se guardarán por tres años tras la completa distribución por parte del elaborador.

11.33 Las Muestras de Retención deben almacenarse con el mismo sistema de empaque con el que se almacenen los APIs a comercializar, o de alguna forma que lo proteja aún mejor. La cantidad de producto tomado como Muestras de Retención deberá ser suficiente como para permitir realizar al menos dos análisis completos según se describan en la monografía de la Farmacopea, o, de no hallarse descriptos, dos análisis completos según las especificaciones.

12 VALIDACION

Política en Validación

12.1 La política general, intenciones y puntos de vista de la compañía en relación con Validación (incluyendo validación de procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, controles durante los procesos, sistemas computarizados y personal responsable del diseño, revisión, aprobación y documentación de cada etapa de Validación), deberá estar documentada.

12.2 Los parámetros críticos deberán estar identificados a partir de la fase de desarrollo o de datos históricos, y deberán estar definidos los lineamientos necesarios para que las operaciones sean reproducibles. Esto incluirá:

- Definir el APIs en término de sus atributos críticos.

- Identificar los parámetros del proceso que pudieran afectar la calidad de dichos atributos críticos.

- Determinar los lineamientos para cada parámetro crítico del proceso que se utilizará rutinariamente durante la manufactura y el control del proceso.

12.3 La Validación deberá extenderse a aquellas operaciones que son críticas para la calidad y la pureza de los APIs.

Documentación de la Validación

12.4 Deberá establecerse un protocolo de Validación escrito que especifique cómo debe llevarse a cabo la Validación de cada proceso en particular. Dicho protocolo deberá estar revisado y aprobado por el Departamento de Calidad y por algún otro Departamento designado.

12.5 EL protocolo de Validación deberá especificar los pasos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de Validación que se llevará a cabo (por ejemplo, Retrospectiva, Prospectiva, Concurrente), y el número de corridas del proceso.

12.6 Deberá realizarse un reporte de Validación que resuma los resultados obtenidos, que comente toda desviación observada y exprese las conclusiones apropiadas, incluyendo las modificaciones recomendadas para corregir las deficiencias existentes.

12.7 Toda variación del protocolo de Validación deberá documentarse con la justificación correspondiente.

Calificación

12.8 Antes de comenzar con las actividades relacionadas con los procesos de Validación, se deberá llevar a cabo la Calificación de los equipos críticos y de los sistemas auxiliares. La Calificación normalmente se lleva a cabo realizando las siguientes actividades, en forma individual o combinada:

- DQ (Calificación del Diseño): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipamientos o sistemas es adecuado para su propósito.

- IQ (Calificación de las Instalaciones): verificación documentada de que los equipamientos o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, cumplen tanto con el diseño aprobado, como con las recomendaciones del fabricante y/o con los requerimientos del usuario.

- OQ (Calificación Operacional): verificación documentada de que los equipamientos o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, se desempeñan como es deseado en todos los ámbitos en los que se anticipa que operarán.

- PQ (Calificación de Desempeño): verificación documentada de que los equipamientos y sistemas auxiliares, tal como se hallan instalados y conectados entre sí, pueden desempeñarse en forma eficiente y reproducible, basándose en los procesos y especificaciones aprobadas.

Enfoques del Proceso de Validación

12.9 El Proceso de Validación es la evidencia documentada de que el proceso, operado según los parámetros establecidos, puede desempeñarse en forma eficiente y reproducible para producir el APIs o intermediarios cumpliendo con las especificaciones y los atributos de calidad predeterminados.

12.10 Existen tres enfoques para la Validación. El enfoque preferido es el Prospectivo, pero hay casos en los que se pueden usar otros enfoques, detallándose estos a continuación.

12.11 La Validación Prospectiva se lleva a cabo normalmente en todos los procesos para APIs según 12.2. La Validación Prospectiva sobre un proceso para APIs debe estar finalizada antes de la distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de dicho APIs.

12.12 La Validación Concurrente puede realizase cuando no se dispone de suficientes datos replicados de la producción de distintos lotes de APIs, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes, o de la producción poco frecuente, o de la producción a través de un proceso validado diferente. La distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de este APIs podrá realizarse antes de que se concluya la Validación Concurrente, basándose en la minuciosa evaluación y monitoreo de los lotes del APIs.

12.13 La Validación Retrospectiva podrá usarse en casos de excepción, para procesos en los que está bien establecido que no se han detectado cambios significativos en la calidad del APIs cuando en su elaboración hubo alguna variación en la material de partida, los equipamientos, los sistemas, las instalaciones, o el proceso de producción. Este enfoque podrá usarse si se cumple con todos los siguientes ítems:

- Se hallan identificados los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.

- Se han establecido controles y criterios de aceptación apropiados durante el proceso.

- No ha habido fallas significantes en el producto o en el proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo sin relación con la adecuabilidad de éste.

- Se han establecido perfiles de impurezas para el APIs.

12.14 Los lotes sobre los que se realizará una Validación Retrospectiva deberán ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período en estudio (incluyendo los lotes que han quedado fuera de especificación), y el número de lotes utilizado deberá ser suficiente como para demostrar la consistencia del proceso. Las muestras de retención pueden ser utilizadas para evaluar el proceso en forma retrospectiva.

Programa de Validación de Procesos

12.15 El número de corridas del proceso necesarias para la Validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso. Para la Validación Prospectiva y la Concurrente, pueden usarse tres lotes sucesivos producidos exitosamente, pero puede haber casos en los que puede necesitarse un número mayor a causa de la complejidad del proceso. Para la Validación Retrospectiva generalmente se analizan los datos de diez a treinta lotes consecutivos, pero podrán analizarse menos si se justifica apropiadamente.

12.16 Los parámetros críticos del proceso deben controlarse y monitorearse durante los estudios de Validación. Los parámetros no relacionados con la calidad no precisan ser incluidos en la Validación.

12.17 La Validación debe confirmar que el perfil de impurezas papa cada APIs se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser similar o mejor que los datos históricos, cuando corresponda, se lo usará para estudios clínicos y toxicológicos.

Revisión Periódica de los Sistemas Validados

12.18 Los sistemas y los procesos deberán ser evaluados periódicamente para verificar que continúan trabajando en forma validada. Cuando no se verifiquen cambios significativos y se confirme que se está trabajando en forma consistente y dentro de las especificaciones, no será necesario realizar una revalidación.

Validación de la Limpieza

12.19 Los procedimientos de limpieza normalmente deben ser validados. Esta Validación debe a las situaciones o etapas del proceso donde la contaminación de los materiales representa un gran riesgo para la calidad del APIs. (por ejemplo, al inicio de la producción es importante evaluar la remoción de residuos anteriores).

12.20 La Validación de la limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si distintos APIs o Intermediarios se elaboran en el mismo equipo y la limpieza de éste se realiza de igual forma, se elegirá un producto representativo para la validación de la limpieza. Dicha elección se basará en la solubilidad, la dificultad de la limpieza, y en el cálculo del límite de residuos basado en la potencia, la toxicidad, y la estabilidad.

12.21 El protocolo de Validación de limpieza debe describir el equipo a ser limpiado, el procedimiento, los materiales, los niveles aceptables de limpieza, los parámetros a monitorear y los métodos analíticos. También debe indicar el tipo de muestras a tomar y como deben éstas ser tomadas y rotuladas.

12.22 El muestreo debe incluir frotado, enjuagado u otro método adecuado para detectar residuos solubles e insolubles. La técnica debe permitir evaluar cuantitativamente los niveles de los residuos remanentes en las superficies del equipo después de ser limpiado. El muestreo por frotado será impracticable en los casos en que la superficie en contacto con el producto es inaccesible.

12.23 Deberán usarse métodos analíticos validados con sensibilidad como para detectar residuos o contaminantes. Deberá establecerse el nivel de recuperación obtenido con ese método. El límite de residuos deberá ser alcanzable, verificable, práctico, y basado en el residuo más retirable. El límite se podrá establecer basándose en la mínima cantidad de APIs con actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica conocida.

12.24 En aquellos procesos en los que el APIs posee límites microbiológicos o de endotoxinas, los estudios de limpieza o sanitización de los equipos deben apuntar a dichas contaminaciones.

12.25 Tras la Validación, los procedimientos de limpieza deben ser monitoreados cada intervalos adecuados a fin de asegurar que se están realizando eficientemente. La limpieza de los equipos puede verificarse por ensayos analíticos y por examinación visual, cuando sea posible.

Validación de Métodos Analíticos

12.26 Los métodos analíticos deberán ser validados a menos que la técnica empleada esté incluida en la Farmacopea o en algún otro Estándar de Referencia reconocido. No obstante, la aptitud de todos los métodos de evaluación usados debe ser verificada y documentada bajo las condiciones de uso actuales.

12.27 Los métodos analíticos deberán ser validados considerando las características incluidas en la ICH Guideline acerca de validación de métodos analíticos. El grado de validación desarrollado deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del APIs.

12.28 Debe considerarse que los equipos estén adecuadamente calificados antes de comenzar con la Validación de los métodos analíticos.

12.29 Deberán llevarse registros completos de toda modificación hecha sobre un método analítico validado. Dichos registros deberán incluirla causa de la modificación y los datos adecuados para verificar que la modificación genera resultados que son certeros y confiables.

13 CONTROL DE CAMBIOS

13.1 Deberá establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de un API o intermediario.

13.2 Deberán existir procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas soportes, en los equipos (incluyendo el hardware), en las etapas del procesos, en el empaque y rotulado, y en el software.

13.3 Toda propuesta acerca de cambios relevantes en las GMP debe ser esbozada, revisado y aprobado por la unidad organizacional adecuada, y además será revisado y aprobado por el Departamento de Calidad.

13.4 Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del API o el intermediario. Para determinar el nivel de evaluación, validación y documentación necesarios para

justificar el cambio en un proceso validado, puede ser de ayuda un procedimiento de clasificación. Los cambios pueden clasificarse (por ejemplo, menor o mayor) dependiendo de la naturaleza y la extensión de los cambios, y de los efectos que esos cambios pueden causar en el proceso. Las evaluaciones y estudios validados adicionales necesarios para justificar el cambio se determinarán según juicio científico.

13.5 Cuando se implementen los cambios aprobados se tomarán medidas para asegurarse de que todos los documentos afectados por el cambio fueron revisados.

13.6 Tras la implementación del cambio deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes producidos.

13.7 En el caso de cambios críticos deberá evaluarse el impacto potencial sobre las fechas de re-evaluación y expiración establecidas. De ser necesario se tomarán muestras del APIs o I producido bajo el proceso ya modificado las cuales podrán ingresar en un programa de estudio de estabilidad acelerado y/o ser agregados al programa de monitoreo de estabilidad.

13.8 Los elaboradores de la forma de dosificación corriente deben ser notificados de los cambios en los procesos de producción y de control que puedan impactar en la calidad del APIs.

14 RECHAZO Y REUTILIZACION DE MATERIALES

Rechazo

14.1 Los APIs e intermediarios que no cumplieran con las especificaciones deberán ser apropiadamente identificados y puestos en cuarentena. Dichos productos podrán ser reprocesados o reelaborados según se describe a continuación. El destino final de los productos rechazados deberá ser documentado.

Reprocesamiento

14.2 Normalmente se considera como aceptable la reinserción dentro del proceso de un API o intermediario (incluyendo los que no cumplen con las especificaciones) y su reprocesamiento por medio de la repetición de un paso de recristalización u otro paso físico o químico (por ejemplo, destilación, filtración, cromatografía, molienda). Sin embargo, si dicho reprocesamiento se usa en la mayoría de los lotes, el proceso deberá incluirse dentro del proceso estándar de elaboración.

14.3 La continuación de una etapa que se hallaba en curso tras un control en proceso que mostró que esta etapa se hallaba incompleta se considerará como parte del proceso normal y no como un reprocesamiento.

14.4 La reinserción dentro del proceso de una materia que no reaccionó y la repetición de la reacción química se considerará como un reprocesamiento a menos que sea parte del proceso establecido. Dicho reprocesamiento deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa a fin de asegurar que la calidad del API o intermediario no se verá modificada por la posible formación de productos relacionados o sustancias que han reaccionado en exceso.

Re-elaboración

14.5 Antes de tomar la decisión de reelaborar un lote que no cumple con las especificaciones deberá realizarse una investigación acerca de la razón por la cual se dio dicho incumplimiento.

14.6 Los lotes que han sido re-elaborados deberán ser adecuadamente evaluados y documentados a fin de verificar que su calidad es equivalente a la de los lotes elaborados normalmente. Para los procesos de re-elaboración suele ser adecuada una Validación Concurrente. Deberá escribirse un protocolo que defina el procedimiento de re-elaboración, que lo describa y especifique los resultados esperados. Si sólo es un lote el que debió ser re-elaborado, será suficiente con escribir un reporte, y la liberación se autorizará una vez que el lote se evalúe como aceptable.

14.7 Debe contarse con un perfil de impurezas que permita comparar el lote re-elaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido. Cuando los métodos analíticos no sean adecuados para caracterizar el lote re-elaborado, deberán usarse métodos adicionales.

Recuperación de Materiales y Solventes

14.8 La recuperación de reactivos, de APIs o los intermediarios (por ejemplo, de una solución madre o de un filtrado) se considera aceptable siempre que existan procedimientos aprobados y que los productos recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para lo que se los va a utilizar.

14.9 Los solventes pueden recuperarse y ser usados en los mismos procesos o en procesos diferentes, siempre que, antes de ser usados o mezclados con otros solventes aprobados, se realicen controles sobre los procedimientos de recuperación que aseguren que los solventes cumple con los estándares adecuados.

14.10 Los reactivos o solventes frescos y recuperados podrán ser mezclados si el control apropiado indica que cumple con los requisitos para lo que se los utilizará.

14.11 El uso de materiales recuperados deberá estar adecuadamente documentado.

Devoluciones

14.12 Los APIs o intermediarios que se devolverán deberán ser apropiadamente identificados y puestos en cuarentena.

14.13 Si las condiciones en las que los productos a devolver han sido almacenados o transportados, antes o durante su retorno, generan dudas acerca de su calidad, dichos productos deberán ser reprocesados reelaborados o destruidos según corresponda.

14.14 Deberán llevarse registros de los APIs o Intermediarios devueltos. Por cada devolución, la documentación deberá incluir:

- Nombre y dirección del depositario

- Nombre del APIs o Intermediario, número de lote, y cantidad devuelta.

- Razón de la devolución.

- Uso o destino del APIs o Intermediario devuelto.

Reclamos y Retiro del Mercado

14.15 Todo reclamo relacionado con la calidad, ya sea oral o escrito, deberá ser registrado e investigado según un procedimiento escrito.

14.16 El registro de un reclamo debe incluir:

- Nombre y dirección del reclamante;

- Nombre, título y teléfono de la persona que presentó el reclamo;

- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y lote del API);

- Fecha de recepción del reclamo;

- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identidad de la persona que inició la acción);

- Toda acción subsiguiente;

- Respuesta dada al reclamante;

- Decisión final tomada sobre el lote del API.

14.17 Se llevarán registros de los reclamos que permitirán analizar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto, y severidad; a fin de tomar medidas correctivas inmediatas de ser necesario.

14.18 Deberán existir procedimientos escritos que definan bajo qué circunstancias se considerará realizar un Retiro del mercado.

14.19 El procedimiento del Retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se iniciará el Retiro del mercado, quién debe ser informado acerca del Retiro del mercado, y cómo se tratará el material recuperado.

14.20 Ante una situación grave o de potencial riesgo de vida, las autoridades locales, nacionales o internacionales deberán ser informadas y se les solicitará consejo al respecto.

15 ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)

15.1 Todos los elaboradores contratados deben cumplir con las normas BPF definidas en esta guía. Debe tenerse especial consideración acerca de la prevención de contaminaciones cruzadas y el seguimiento de la trazabilidad.

15.2 Los elaboradores contratados deben ser evaluados por el contratante acerca del cumplimiento de las BPF en las operaciones específicas que se llevan a cabo en le sitio contratado.

15.3 Debe existir un contrato escrito y aprobado o acuerdo formal entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte acerca de las BPF.

15.4 El contrato debe permitir que el contratante audite las instalaciones del contratado en relación con el cumplimiento de las BPF.

15.5 Cuando se autoriza la existencia de un subcontratado, el contratado no debe confiarle a aquél más de la tercera parte del trabajo que se le confió, sin la evaluación y aprobación del contratante.

15.6 Deberán llevarse registros del elaborador o el laboratorio en el sitio en el que se desarrollan las actividades, y estos deberán estar siempre disponibles para ser consultados.

15.7 No se podrá realizar ningún cambio en los procesos, equipamientos, métodos de evaluación, especificaciones, u otros requerimientos contractuales sin la aprobación previa del contratante.

16 AGENTES, CORREDORES, COMERCIANTES, DISTRIBUIDORES, Y REACONDICIONADORES.

Aplicación

16.1 Esta sección se aplicará a toda parte distinta del elaborador original, que pueda comercializar y/o poseer, reenvasar, rerotular, manipular, distribuir o almacenar APIs o Intermediarios.

16.2 Todos los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán cumplir con las normas BPF según se describe en esta guía.

16.3 Trazabilidad de los APIs e Intermediarios Distribuidos

16.4 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán mantener una completa trazabilidad de los productos que distribuyen. Esta documentación deberá hallarse siempre disponible, y deberá incluir:

- Identidad y dirección del elaborador original;

- Orden de compra;

- Documento de transporte;

- Documento de recepción;

- Nombre del APIs o Intermediario;

- Número de lote del fabricante;

- Registros de transporte y distribución;

- Todos los certificados de análisis auténticos, incluyendo los del elaborador original;

- Fecha de re-evaluación o expiración.

Gerencia de Calidad

16.5 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gerenciamiento de la calidad, según se especifica en la sección 2.

Reempaque, Rerotulado y Posesión de APIs e Intermediarios

16.6 El reempaque, rerotulado y posesión de APIs e Intermediarios debe llevarse acabo bajo las adecuadas normas BPF, según consta en esta guía, a fin de evitar confusiones o pérdidas de la pureza o la identidad de APIs e Intermediarios.

16.7 El reempaque debe realizarse bajo las adecuadas condiciones ambientales a fin de evitar contaminaciones comunes o cruzadas.

Estabilidad

16.8 Si un API o Intermediario es reempacado en un tipo de envase diferente del usado por el elaborador original, deberán realizarse estudios que verifiquen las fecha de re-evaluación o expiración asignada.

Transferencia de Información

16.9 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán transferir al cliente toda la información regulatoria o relacionada con la calidad del producto recibida del elaborador o un intermediario, así como del cliente al elaborador o intermediario.

16.10 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores que provean APIs o Intermediarios a un cliente, deberán informarle el nombre y el número de lote del producto provisto.

16.11 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores también deberán informar la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder ante las autoridades regulatorias en forma directa o a través de agentes autorizados por el elaborador, dependiendo de la relación entre el elaborador y dichos agentes.

16.12 Deberá cumplirse con la guía específica para Certificados de Análisis incluida en la sección “Certificados de análisis”.

Manejo de Reclamos y Retiros del mercado

16.13 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán llevar registros de los reclamos y Retiro del mercado según se especifica en la sección 15.

16.14 Si la situación lo justifica, los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán evaluar el reclamo a fin de determinar alguna posible acción a iniciar ya sea hacia otros clientes que pudieran haber recibido el mismo APIs, o hacia las autoridades regulatorias, o ambos. La investigación sobre la causa del reclamo será llevada a cabo y documentada por la parte que corresponda.

16.15 Cuando se transfiere un reclamo al elaborador original, el registro que llevan los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberá incluir la respuesta recibida por parte el elaborador, así como la fecha y la información provista.

Manejo de las Devoluciones

16.16 Las devoluciones deberán manejarse como se detalla en la sección 14 “Devoluciones”. Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán llevar registro documentado de las devoluciones de APIs e Intermediarios.

17.- GENERALIDADES

Introducción

17.1 Esta sección apunta a los controles específicos a realizarse sobre APIs o Intermediarios elaborados por cultivo celular o fermentación, utilizando organismos naturales o recombinantes, lo cual no ha sido adecuadamente cubierto en secciones anteriores. No pretende ser tomada como una sección aislada, en general las normas BPF de las secciones previas son aplicables en esta también. Nótese que los principios fermentativos de los procesos “clásicos” para producción de moléculas pequeñas y de los procesos que utilizan organismos recombinantes o no recombinantes para producción de proteínas y/o polipéptidos, son los mismos. Sin embargo, el grado de control será diferente, y esta sección apuntará a esas diferencias. En general el grado de control sobre procesos biotecnológicos usados para obtener proteínas o polipéptidos es mayor que sobre fermentaciones clásicas.

17.2 El término “procesos biotecnológicos” se refiere al uso de células u organismos que han sido generados o modificados utilizando técnicas de ADN recombinante, o hibridomas u otra técnica para producir APIs. Los APIs producidos por procesos biotecnológicos normalmente consisten en sustancias de alto peso molecular, como proteínas y polipéptidos, para los cuales se da la guía específica en esta sección. Ciertos APIs de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos pueden también producirse por tecnología de ADN recombinante. El nivel de control para estos productos es similar al aplicado sobre fermentaciones clásicas.

17.3 El término “fermentaciones clásicas” se refiere a procesos que utilizan microorganismos tal como existen en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis dirigida) para producir APIs. Estos APIs normalmente son de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos.

17.4 La producción de APIs o Intermediarios a partir de cultivos celulares o fermentación involucra procesos biológicos tal como el cultivo de las células y la extracción o la purificación de material a partir de los organismos vivos. Nótese que puede ser que involucre otros pasos adicionales que forman parte del proceso de elaboración, como modificaciones fisicoquímicas. Los materiales de partida usados (medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Dependiendo de la fuente, del método de preparación y del uso que se le dará al APIs o Intermediario, puede ser necesario realizar controles de carga biológica, contaminación viral y/o endotoxinas durante la elaboración, y monitorear el proceso en las etapas apropiadas.

17.5 Deberán establecerse controles adecuados en todas las etapas de elaboración a fin de asegurar la calidad del APIs o Intermediario. Mientras que esta guía se aplica al proceso a partir del paso de cultivo o fermentación, los pasos previos (como el desarrollo del banco celular) deberán llevarse a cabo bajo los apropiados controles del proceso. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser usado en elaboración.

17.6 Deberán realizarse controles ambientales y del equipamiento a fin de minimizar todo riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del medio ambiente y la frecuencia de su monitoreo dependerá de la etapa de producción y de las condiciones en que se lleva a cabo (Sistema cerrado, abierto o contenido).

17.7 En general, los controles del proceso deben tener en cuenta:

- Mantenimiento del Banco de Células de trabajo (cuando corresponda).

- Inoculación y expansión adecuadas del cultivo.

- Control de los parámetros operativos críticos durante el cultivo o la fermentación.

- Monitoreo del proceso en relación con el crecimiento celular, la viabilidad y la productividad, cuando éstos correspondan.

- Implementar procedimientos de extracción y purificación que remuevan células, desechos celulares y componentes del medio, a fin de proteger el APIs de alteraciones de la calidad y de toda contaminación, principalmente microbiológica.

- Monitoreo de la carga biológica y, cuando sea necesario, de niveles de endotoxinas, en las etapas apropiadas de producción.

- La seguridad viral aplicable es la descripta en la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos)

17.8 Cuando sea apropiado, deberá demostrarse la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto, y otros contaminantes.

Mantenimiento del Banco Celular y Registros

17.9 El acceso al banco celular deberá limitarse a personal autorizado.

17.10 El banco celular deberá mantenerse bajo condiciones de almacenamiento designadas para mantener la viabilidad y evitar la contaminación.

17.11 Deben llevarse registros del uso de los viales del banco celular y de las condiciones de almacenamiento.

17.12 Cuando corresponda, el banco celular deberá ser periódicamente monitoreado a fin de determinar su aptitud para su uso.

17.13 Para una más completa discusión acerca del banco celular ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

Cultivo Celular y Fermentación

17.14 Cuando sea necesaria la adición aséptica de sustratos celulares, medio de cultivo, buffers o gases, deberá usarse de ser posible un Sistema contenido o cerrado. Si la inoculación inicial o transferencias o adiciones posteriores se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

17.15 Cuando la calidad del APIs puede afectarse por contaminación microbiana, la manipulación con recipientes abiertos deberá realizarse en un flujo laminar u otro ambiente controlado similar.

17.16 El personal deberá estar vestido adecuadamente, y tomará precauciones especiales en el manipuleo de los cultivos.

17.17 Se deberán monitorear los parámetros operativos críticos (temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) a fin de asegurar la consistencia con el proceso establecido. Otros parámetros a monitorear cuando correspondan serán: crecimiento celular, viabilidad y productividad. Los parámetros críticos podrán variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica ciertos parámetros pueden no necesitar monitoreo (como viabilidad celular).

17.18 El equipamiento para cultivo celular deberá ser limpiado y esterilizado después de cada uso. El equipamiento para fermentación, cuando sea apropiado deberá ser limpiado y sanitizado o esterilizado.

17.19 Cuando sea apropiado, el medio de cultivo deberá ser esterilizado antes de ser usado, a fin de proteger la calidad del APIs.

17.20 Deberán existir procedimientos adecuados a fin de detectar contaminaciones, y establecer las acciones a tomar en dicho caso. Deberá incluir procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, y para descontaminar el equipo y retornar a las condiciones de uso para lotes sucesivos. Los microorganismos extraños detectados durante la fermentación deberán ser identificados, y evaluado su efecto sobre la calidad del producto. El resultado de esta evaluación se tendrá en consideración para decidir el destino del producto elaborado.

17.21 Deberán llevarse registros de los eventos de contaminación.

17.22 Los equipamientos multiproductos (que se utilizan en varias elaboraciones distintas) deberán sufrir evaluaciones adicionales tras la limpieza realizada para cambiar de producto, a fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

Extracción, Aislamiento y Purificación

17.23 Los pasos de extracción, ya sean para la remoción de células o componentes celulares, como para la recolección de componentes celulares tras la disrupción celular, debe llevarse a cabo en equipos y áreas designadas a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

17.24 Los procedimientos de extracción y purificación que remueven o inactivan el microorganismo productor, o desechos celulares, o componentes del medio de cultivo deben ser adecuados de forma de asegurar el mantenimiento de la calidad del APIs o Intermediario elaborado.

17.25 Todos los equipamientos deberán ser adecuadamente limpiados y sanitizados después de su uso. Sin embargo podrán elaborarse varios lotes sucesivos sin limpiar entre ellos si se demuestra que esto no compromete la calidad del APIs.

17.26 Si se están utilizando Sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales apropiadas a fin de preservar la calidad del producto.

17.27 Si se utilizan equipamientos multiproductos puede ser necesario implementar controles adicionales.

Etapas de Remoción o Inactivación Viral

17.28 Para mayor información ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

17.29 Las etapas de remoción o inactivación viral son pasos críticos en algunos procesos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

17.30 Debarán tomarse las precauciones pertinentes para prevenir la contaminación viral desde los pasos previos a la remoción/inactivación hacia los pasos posteriores. Por ese motivo, los procesos en Sistemas abiertos deberán realizarse en áreas separadas y tener diferentes unidades de ventilación o acondicionamiento del aire.

17.31 No es común que se utilice el mismo equipo en diferentes pasos de la purificación, sin embargo si esto ocurriera, dicho equipo deberá ser adecuadamente limpiado y sanitizado antes de su reutilización. Deberán tomarse las precauciones apropiadas para prevenir potenciales transferencias de virus desde pasos previos.

18. APIS PARA USO EN ENSAYOS CLINICOS

Generalidades

18.1 No todos los controles de las secciones previas de esta guía son adecuados para la manufactura de un nuevo APIs que se usará en investigación durante su desarrollo.

18.2 Los controles usados en la fabricación de APIs para usar en ensayos clínicos deberán ser consistentes con la etapa de desarrollo del producto droga que incorporará al API. Los procedimientos de proceso y testeo deberán ser flexibles para facilitar cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y del testeo clínico de un producto droga progresando desde las etapas pre-clínicas hasta las etapas clínicas. Cuando el desarrollo de la droga alcanza la etapa en la que el APIs es producido para usarlo en productos drogas destinado a ensayos clínicos, los fabricantes deberán asegurar que los APIs son manufacturados en instalaciones aptas, utilizando procedimientos apropiados de producción y de control para asegurar la calidad del APIs.

Calidad

18.3 Se deberán aplicar conceptos apropiados de BPF en la manufactura de APIs para uso en ensayos clínicos con un mecanismo adecuado de aprobación para cada lote.

18.4 Una unidad de calidad independiente de la producción deberá establecerse para la aprobación o rechazo de cada lote de APIs para usar en los ensayos clínicos

18.5 Alguna de las funciones de testeo comúnmente llevadas a cabo por la o las unidades de calidad puede ser realizada dentro de otras unidades organizacionales.

18.6 Las mediciones de calidad deberían incluir un sistema para teste de materias primas, materiales de empaque, intermediarios, y API.

18.7 Todos los problemas de procesamiento y calidad deberán ser evaluados.

18.8 El etiquetado de APIs destinados al uso en ensayos clínicos deberá ser adecuadamente controlado y se deberá identificar el material como destinado a uso en investigación

Equipamiento y Facilidades

18.9 Durante todas las fases del desarrollo clínico, incluyendo el uso de instalaciones de pequeña escala o laboratorios para fabricar lotes de APIs para utilizar en ensayos clínicos, los procedimientos deberán realizarse asegurando que el equipo es calibrado, limpio y adecuado para el uso proyectado.

18.10 Los procedimientos para el uso de instalaciones deberán asegurar que los materiales son manipulados de forma que minimice el riesgo de contaminación y de contaminación cruzada.

Control de Materiales de Partida

18.11 Los materiales de partida utilizados en la producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberán ser evaluados, o recibidos ya con análisis del proveedor y sujetos a testeo de identidad. Cuando un material es considerado riesgoso, el análisis del proveedor debería ser suficiente.

18.12 En algunas instancias, la aptitud de la materia prima puede ser determinada antes de su uso, basándose en la aceptabilidad de reacciones en pequeña escala (ej. testeo de uso) más que sobre testeo analítico solamente.

Producción

18.13 La producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberá ser documentada en los libros de laboratorio, registros de lotes, o por otro medio apropiado. Estos documentos deberán incluir información sobre el uso de los materiales de producción, equipamiento, proceso, y observaciones científicas.

18.14 Los rendimientos esperados pueden ser más variables y menos definidos que los rendimientos esperados utilizados en los procesos comerciales. No se prevén investigaciones sobre las variaciones de rendimiento.

Validacion

18.15 Un proceso de validación para la producción de APIs a ser utilizados en ensayos clínicos es normalmente inapropiado cuando se produce un solo lote de APIs o cuando el cambio del proceso durante el desarrollo del APIs hace difícil o inexacta la replicación de un lote. La combinación de controles, calibración, y donde sea apropiado, un equipo calificado, aseguran la calidad del APIs durante esta fase del desarrollo

18.16 Los procesos de validación deberán ser conducidos de acuerdo con la Sección 12 como cuando los lotes son producidos para uso comercial, aun cuando tales lotes sean producidos en pequeña escala o escala piloto.

Cambios

18.17 Son previsibles los cambios durante el desarrollo, en la medida en que se gana conocimiento y la escala de producción aumenta. Cada cambio en la producción, especificaciones o procedimientos de testeo deberá ser registrado adecuadamente.

Controles de Laboratorio

18.18 En tanto los métodos analíticos destinados a evaluar un lote de APIs para ensayos clínicos no puedan aun ser validados, deberán ser científicamente aptos.

18.19 Debe establecerse un sistema para guardar muestras de retención de todos los lotes. Este sistema debe asegurar que una cantidad suficiente de cada muestra de retención queda durante una lapso apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuación de un producto.

18.20 La fecha de vencimiento y re-evaluación tal como se define en la sección “Fechas de re-evaluación y expiración” es pertinente para los APIs ya existentes utilizados en ensayos clínicos. Para APIs nuevos, la Sección “Fechas de re-evaluación y expiración” normalmente no se aplicará en las etapas iniciales de los ensayos clínicos.

Documentación

18.21 Debe ponerse en práctica un sistema para asegurar que se documenta y está disponible la información obtenida durante el desarrollo y la manufactura de los APIs a utilizar en ensayos clínicos.

18.22 Se debe documentar apropiadamente el desarrollo e implementación de los métodos analíticos utilizados para respaldar la liberación de un lote de APIs para ser utilizado en ensayos clínicos.

18.23 Deberá utilizarse un sistema para resguardar los registros de producción y control y la documentación. El sistema deberá asegurar que se resguarden los registros y documentos durante un tiempo suficientemente largo después de la aprobación, terminación o discontinuidad de un producto.

GLOSARIO

APIs (Ingrediente farmacológico activo) = Sustancia Droga

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la manufactura de un producto medicinal y que, cuando es utilizada en la producción de una droga, se transforma en ingrediente activo del producto droga.

Tales sustancias están destinadas a proveer actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento, o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del cuerpo.

Auxiliares de proceso

Materiales, excluyendo solventes, utilizados como ayuda en la manufactura de un intermediario o API, que no participan en sí mismos en una reacción química o biológica (ej. ayuda de filtrado, carbón activado, etc.)

Calibración

La demostración que produce un instrumento o dispositivo particular, dentro de límites específicos, por comparación con aquellos producidos por un Estándar de Referencia o sustancia detectable, a través de un rango apropiado de mediciones

Calificación o aptitud

Acción de probar y documentar que los equipos y sistemas auxiliares están instalados adecuadamente, trabajan correctamente, y efectivamente conducen a los resultados esperados. La calificación o aptitud es parte de la validación, pero las etapas individuales de aptitud por si solas no constituyen un proceso de validación.

Carga biológica

El nivel y tipo (sea objetable o no) de microorganismos que pueden estar presentes en las materias primas, materiales de partida APIs, intermediarios o APIs. La carga biológica puede no ser considerada contaminación a menos que los niveles hayan excedido o se hayan detectado organismos objetables definidos.

Contaminación

La introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de una sustancia extraña, dentro de un material de partida, intermediario, o APIs durante la producción, muestreo, embalaje o re embalaje, almacenamiento o transporte

Contaminación cruzada

Contaminación de un material o producto con otro material o producto

Control de calidad (QC)

Evaluar o testear que se cumplan las especificaciones

Control del proceso

Chequeos realizados durante la producción, a fin de monitorear y, en caso de necesitarlo, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermediario o APIs concuerda con las especificaciones.

Criterio de aceptación

Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de testeo.

Crítico

Describe un paso del proceso, la condición del proceso, los requerimientos de testeo u otro parámetro relevante o punto que debe ser controlado, dentro de un criterio predeterminado, para asegurar que el APIs cumple con la especificación.

Cuarentena

Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios efectivos, con decisión pendiente acerca de su aprobación o rechazo subsiguiente.

Departamento de calidad

Una unidad organizacional independiente de la producción, que cumple las responsabilidades de la Garantía de calidad y del Control de calidad. Puede darse en forma separada en unidades de QA y de QC o reunidos en un solo individuo o grupo, dependiendo del tamaño y la estructura de la organización.

Desvío

Alejamiento de una instrucción aprobada o Estándar establecido.

Elaboración

Todas las operaciones de recepción de materiales, producción, empaque, reempaque, rotulado, rerrotulado, control de calidad, despacho, almacenaje y distribución de los APIs y sus controles asociados.

Elaborador contratado

Un elaborador que realiza algún aspecto de la manufactura para el elaborador original

Especificación

Una lista de pruebas referidas a los procedimientos analíticos, y de criterios adecuados de aceptación que son límites numéricos, rangos, u otro criterio para el test que se describe. Establece un conjunto de criterios con los cuales el material debe cumplir para ser considerado aceptable para su uso propuesto.

"Conforme a la especificación" significa que el material, al ser testeado de acuerdo con los procedimientos analíticos listados, concuerda con los criterios establecidos de aceptación.

Estándar de referencia primario

Substancia que ha sido probada como material auténtico por un extenso juego de ensayos analíticos, siendo en consecuencia de alta pureza.

Este Estándar puede ser: 1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida, 2) preparado por síntesis independiente, 3) obtenido de material de producción de alta calidad, existente, o 4) preparado por purificación adicional de material de producción existente.

Estándar de referencia secundario

Substancia de calidad y pureza establecidas, demostradas por comparación de un Estándar de referencia primario, utilizada como Estándar de referencia para análisis de laboratorio de rutina.

Fecha de expiración

La fecha colocada en el contenedor/etiqueta de un API, designando el tiempo durante el cual el APIs es supuesto que el producto permanecerá dentro de las especificaciones de su vida útil, si es almacenado en las condiciones requeridas, y después de la cual no debería ser usada.

Fecha de re-evaluación

La fecha en la que el material debería ser reexaminado para asegurar que permanece apto para su uso.

Firma (firmado)

Ver definición posterior de firmado

Firmado

El registro del individuo que llevó a cabo una acción particular o revisión. Este registro puede ser con iniciales, firma completa a mano, sello personal, o firma electrónica asegurada y autenticada.

Garantía de calidad (QA)

La suma total de las disposiciones organizadas hechas con el objeto de asegurar que todos los APIs son de la calidad requerida para el uso que están destinados y que los sistemas de calidad son constantes y mantenidos.

Impureza

Todo componente presente en el intermediario o API, que no sea la entidad deseada.

Intermediario

El material producido durante las etapas del proceso de un APIs que experimenta cambios moleculares adicionales antes de que se transforme en API. Los intermediarios pueden o no estar aislados (Nota: esta guía sólo se refiere a aquellos intermediarios producidos después del punto en que la Compañía ha definido como punto en el que comienza la producción del APIs)

Líquidos madre

El líquido residual que resta luego de los procesos de cristalización o aislamiento. Un líquido madre puede contener materiales no reactivos, intermediarios, niveles del API y/o impurezas. Puede ser utilizado para un proceso adicional.

Lote

Una cantidad específica de material producido en un proceso o serie de procesos de forma que se espera que sea homogéneo dentro de límites especificados. En el caso de producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma producida en un intervalo fijo de tiempo.

Material

Término general utilizado para denotar materiales de partida (materiales iniciales, reactivos, solventes) auxiliares del proceso, intermediarios, APIs y materiales de embalaje y etiquetado

Material de embalaje

Todo material destinado a proteger un intermediario o APIs durante el almacenaje o transporte.

Material de inicio API

Una materia prima, intermedia o un APIs que es utilizada en la producción de otro APIs y que es incorporada como fragmento estructural significativo dentro de la estructura del APIs. Un material de inicio APIs puede ser un artículo comercial, un material comprado a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo marcial, o producido domésticamente. Los materiales de inicio APIs son definidos normalmente por sus propiedades y estructura química.

Materia prima

Término general utilizado para denotar materiales de inicio, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de intermediarios o de APIs.

Número de Lote

Una combinación única de números, letras, y/o símbolos que identifica un lote y por el cual puede ser determinado el historial de la producción y distribución.

Perfil de impureza

Una descripción de las impurezas identificadas y no identificadas, presentes en el APIs.

Procedimiento

Descripción documentada de las operaciones a desarrollar, las precauciones que se deben tomar y las medidas a aplicar directa o indirectamente, relacionadas con la manufactura de un intermediario o APIs

Producción

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un APIs desde la recepción de los materiales a lo largo de todo el proceso y hasta el acondicionamiento.

Producto droga (medicinal)

La fórmula de dosificación ya en el envase final inmediato, destinado al mercado (referencia Q1A)

Protocolo de validación

Un plan escrito mencionando como debe ser conducida la validación y que define el criterio de aceptación.

Por ejemplo, el protocolo para un proceso de manufactura identifica el equipo de procesamiento, los rangos críticos de parámetros de proceso y de operación, características del producto, muestras, datos del test que deben recogerse, número de corridas de validación, y resultados aceptables del testeo.

Reelaboración

Someter a un intermediario o API que no conforma los Estándares o especificaciones a uno o mas pasos del proceso, difiriendo del proceso de manufactura establecido, para obtener un intermediario o APIs de calidad aceptable (ej. recristalización con diferente solvente).

Rendimiento esperado

La cantidad de material o el porcentaje de rendimiento teóricamente esperado, en una fase apropiada de producción basado en escalas piloto de laboratorio previas, o en datos de fabricación.

Rendimiento teórico

La cantidad que debería ser producida en una fase apropiada de producción, basada en la cantidad de material utilizado, y en la ausencia de toda pérdida o error en la producción actual

Reprocesamiento

Introducción de un intermediario o APIs, incluso uno que no conforme los Estándares o especificaciones, nuevamente en el proceso y repitiendo un paso de cristalización u otro paso de manipulación química o física (ej: destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso establecido de manufactura.

A la continuación de un paso del proceso después de que el testeo de control del proceso haya demostrado que la etapa está incompleta, se la considerará parte de un proceso normal, y no un Reprocesamiento.

Sistema computarizado

Un grupo de componentes de hardware y su software asociado, diseñados y organizados para cumplir una función específica o grupo de funciones.

Solvente

Liquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la manufactura de un intermediario o API

Sustancia droga

Ver APIs (o sustancia droga)

Validación

Programa documentado que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico, método, o sistema producirán consistentemente un resultado que conformará con un criterio predeterminado de aceptación.

ANEXO VII

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS

1. ALCANCES

Los presentes lineamientos se encuentran destinados a complementar aquellos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos y medicamentos estériles.

La regulación aplicable al control de preparaciones o productos radiofarmacéuticos se encuentra determinada en gran medida, por la naturaleza de estos productos y los métodos de fabricación.

A los fines de la presente norma, las preparaciones o productos radiofarmacéuticas se clasifican en:

(a) Productos radiactivos listos para su uso

(b) Generadores de radionucleídos

(c) Componentes no radiactivos ("kits fríos " o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluído de un generador de radionucleídos)

(d) Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo muestras de pacientes)

2. GENERALIDADES

La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales inherentes a la naturaleza de estos productos asociados al tipo de radiación emitida y a la vida media de los isótopos radiactivos utilizados.

La elaboración de Preparaciones Radiofarmacéuticas debe ser realizada de conformidad con los principios básicos de Buenas Prácticas de Fabricación. En particular la elaboración y control de estos medicamentos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de deshechos radiactivos, establecidas en reglamentaciones nacionales e internacionales.

Las consideraciones contempladas en el presente Anexo deben ser entendidas como suplementarias a los requerimientos generales de B.P.F. y específicas para estos productos.

Debido a que algunos preparaciones radiofarmacéuticas son liberadas y administradas al paciente a poco de su elaboración, el control de calidad resulta en ciertos casos retrospectivo. Por lo expuesto, el cumplimiento estricto de B.P.F. resulta imprescindible así como también una evaluación continua de la eficacia del Sistema de Calidad.

PERSONAL

3.1 Las actividades de elaboración e importación de productos radiofarmaceúticos debe ser realizada bajo la responsabilidad de un profesional con formación académica y experiencia demostrada en radiofarmacia y radioprotrección. El mismo deberá contar con la autorización de la Autoridad Nuclear Competente.

3.2. El personal afectado a las operaciones de fabricación y manipulación de productos radiactivos debe poseer formación complementaria ya sea de post grado o mediante entrenamiento técnico, y experiencia apropiada para dichas funciones. Asimismo deberá recibir información y formación sobre los aspectos relacionados con la radioprotección.

3.3. El personal afectado al manipuleo de productos radiactivos o a tareas que deban realizarse en áreas limpias o asépticas debe ser cuidadosamente seleccionado. A tal fin deberá considerarse su capacidad para seguir estrictamente los principios de B.P.F. y su estado de salud de manera tal que la integridad de los productos no se encuentre comprometida .

3.4 La evaluación del estado de salud deberá realizarse antes del empleo del personal y periódicamente luego de su ingreso. Ante cualquier alteración del mismo el personal deberá ser separado de actividades que impliquen su exposición a radiaciones.

3.5. En las áreas Limpias o asépticas sólo deberá estar presente el personal mínimo necesario para la ejecución del trabajo.

3.6. Durante la elaboración de radiofármacos, juegos de reactivos o productos estériles, el acceso a estas áreas estará restringido. Los procedimientos de inspección y control deberán ser realizados, dentro de lo posible, fuera de estas áreas.

3.7. La movilización del personal entre áreas radiactivas y no radiactivas sólo podrá realizarse si son respetadas estrictamente normas de seguridad de radioprotección.

3.8. Deberá establecerse un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en Buenas Prácticas de Fabricación, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de radioprotección y permita a su vez su acceso al conocimiento de los últimos desarrollos en los diferentes campos de interés. Deberán ser mantenidos los registros de la capacitación y realizar una evaluación de la eficacia del programa de entrenamiento.

3.9. Todo personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control de productos radiactivos debe seguir estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y ser monitoreados por posibles exposiciones a radiaciones y/o contaminación.

4. INFRAESTRUCTURA EDILICIA - EQUIPAMIENTO

4.1 Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las operaciones que sean realizadas en las mismas.

4.2. Las áreas donde sean manipulados materiales radiactivos deberán estar diseñadas teniendo en consideración aspectos relacionados con la radioprotección, además de aquellos relativos a las condiciones de Limpieza y esterilidad, cuando corresponda.

4.3. De acuerdo al riesgo radiológico las áreas de clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso.

4.4. Las superficies internas (pisos, paredes y techos) no deben desprender partículas, deben ser lisas, impermeables y libres de grietas y permitir su fácil limpieza y decontaminación.

4.5. Debe disponerse de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir contaminación o exposición del personal a deshechos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones.

Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

4.6. Todas las instalaciones y áreas deben encontrarse en buen estado de conservación y limpieza, realizándose revisiones regulares y reparaciones cuando y donde resulte necesario.

4.7. Las instalaciones deben proveer suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva. Todas las instalaciones deben encontrarse limpias, en condiciones sanitarias y libre de contaminación radiactiva.

4.8. La iluminación, sistemas de calefaccionamiento y ventilación, y de resultar necesario de acondicionamiento de aire, debe estar diseñado para mantener una temperatura satisfactoria y humedad relativa que aseguren el confort del personal que deba trabajar con vestimenta protectora.

4.9. El sistema de ventilación de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal a la radiactividad.

4.10. Los sistemas de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles fallas del sistema.

4.11. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con blindajes y visores blindados.

4.12. La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano deberán realizarse en áreas segregadas y con equipos dedicados.

4.13. Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas deberán estar provistas de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente luego de su utilización, deberá verificarse la ausencia de contaminación en las mismas a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por radiactividad entre productos en los próximos ciclos de autoclavado.

4.14. A fin de prevenir riesgos por contaminación cruzada, deberán adoptarse todas o algunas de las siguientes medidas:

(a) Procesamiento y envasado en áreas segregadas

(b) Evitar la fabricación simultánea de más de un producto radiactivo en el mismo puesto de trabajo a fin de disminuir el riesgo de contaminación cruzada o sustitución, excepto que se encuentren efectivamente segregados.

(c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y lavado y decontaminación cuidadosa del equipamiento.

(d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por reingreso accidental de aire extraído.

(e) Utilización de sistemas cerrados de elaboración.

(f) Prevención de formación de aerosoles.

(g) Utilización de recipientes esterilizados.

4.15. Todos los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de manufactura, deberán estar correctamente identificados mediante rótulos seguros.

4.16. La elaboración de productos estériles debe realizarse en áreas bajo presión positiva. Por lo general, el material radiactivo debe ser manipulado en áreas específicamente diseñadas mantenidas bajo presión negativa.

4.17. La elaboración de productos radiactivos estériles debe ser llevada a cabo en áreas bajo presión negativa rodeada de un área con presión positiva, asegurando el cumplimiento de los requisitos en cuanto a la calidad del aire.

4.18. Deberá disponerse de unidades de manejo de aire independientes para las áreas radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados materiales radiactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su desempeño periódicamente.

4.19. Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan la validación de limpieza y decontaminación.

4.20. Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados y controlados en locales separados destinados a tal fin.

5. PRODUCCION

5.1. Todos los procesos de producción deberán ser realizados siguiendo procedimientos escritos, llevando los registros correspondientes. Los mismos deben ser periódicamente revisados y actualizados.

5.2. Todos los registros de producción deben estar inicialados por el operador y verificado en forma independiente por otro operador o supervisor.

5.3. Las especificaciones de la materia prima deben incluir detalles de su fuente, origen y, cuando corresponda, el método de elaboración y los controles utilizados para asegurar su adecuación para el uso propuesto. En ciertos casos la liberación del producto terminado se encuentra condicionada por los resultados satisfactorios obtenidos en los ensayos de los insumos y materia prima.

5.4. Deberá prestarse especial consideración en la validación de métodos de esterilización.

5.5. En la preparación del producto radiofarmacéutico es utilizado una amplia variedad de equipamiento. Cuando se utilicen técnicas cromatográficas para la preparación y purificación de productos deberá evitarse la contaminación cruzada radioactiva, por lo general mediante el uso de equipos dedicados a uno o varios productos marcados con el mismo radionucleido. Deberá estar definida el período de vida útil de las columnas.

5.6. Deben tomarse recaudos en la limpieza, esterilización y funcionamiento de los liofilizadores utilizados en la preparación de juegos de reactivos.

5.7. Debe disponerse de un listado de equipamiento y dispositivos críticos incluyendo balanzas, estufas de depirogenado, dosímetros, filtros esterilizantes, etc,

5.8. Estos deben ser calibrados y controlados a intervalos regulares y verificados diariamente o antes del inicio de la producción, teniendo en cuenta que un error en la lectura y funcionamiento de los mismos pueden potencialmente causar un perjuicio al paciente. Los resultados de estos ensayos deben incluirse en los registros diarios de producción

5.9. Deberá disponerse de equipos y dispositivos específicos para la medición radiactiva como así también de estandares de referencia. Para la medición de vida media muy corta deberá contactarse con la Autoridad Nuclear competente para la calibración del equipamiento.

5.10. La elaboración y control de kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos estériles.

5.11. En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.

5.12. El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las normas vigentes en materia de radioprotección.

6. DOCUMENTACION

6.1. El sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en la B.P.F.

6.2. Los registros para la recepción, el almacenamiento, uso y descarte de material radiactivo deberán ser mantenidos y llevados conforme a la reglamentación vigente en materia de radioprotección.

6.3. Los registros de procesamiento de lotes deben incluir la historia completa de fabricación de cada lote de radiofármaco demostrando que el mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.

6.4. Debe llevarse un registro de distribución de todos los productos, y disponer de procedimientos escritos que indiquen las medidas a adoptar para el recupero de productos defectuosos liberados al mercado.

6.5. Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de recupero de estos productos se encuentra relacionado con la necesidad de prevenir su uso en el paciente en lugar de lograr el recupero efectivo de los mismos. De resultar necesario, la devolución de productos radiactivos debe llevarse a cabo de conformidad con las regulaciones nacionales y/o internacionales en materia de transporte de material radiactivo.

6.6. El elaborador del producto radiofarmaceutico deberá poder demostrar que el sistema de recupero adoptado permite llevar la operatoria eficazmente y dentro de períodos relativamente cortos.

7. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

7.1. Los lotes de productos radiofarmacéuticos con radionucleídos de período de semidesintegración demasiado corto son por lo general liberados para su administración antes de la obtención de los resultados de los ensayos de control de calidad. En estos casos los ensayos constituyen controles del proceso de elaboración. Por lo expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica y la implementación y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la calidad esencial.

7.2. Las principales responsabilidades de Aseguramiento de Calidad y/o control de calidad son:

(a) Preparación de instrucciones detalladas para cada ensayo y análisis.

(b) Asegurar la identificación adecuada y la segregación de muestras para analizar evitando mezclas, sustituciones o contaminación cruzada.

(c) Asegurar que el monitoreo ambiental y la validación de equipos y procesos sean llevados a cabo de manera apropiada a fin de evaluar la adecuación de las condiciones de elaboración.

(d) Liberar o rechazar materias primas, insumos y productos intermedios

(e) Aprobar o rechazar material de acondicionamiento y rotulado

(f) Aprobar o rechazar cada lote de producto terminado.

(g) Evaluar la adecuación de las condiciones bajo las cuales las materias primas, insumos, producto intermedio y producto terminado son almacenados

(h) Evaluar la calidad y estabilidad de los productos terminados y, cuando resulte necesario, de las materias primas y de los productos intermedios.

(i) Establecer las fechas de vencimiento sobre la base del período de vida útil y su relación con condiciones específicas de almacenamiento y un programa de Estabilidad.

(j) Establecer y revisar las especificaciones y los procedimientos de control.

(k) Asumir la responsabilidad por las muestras de retención de productos radiofarmacéuticos.

(l) Asumir la responsabilidad para mantener registros adecuados de distribución de productos radiofarmacéuticos.

7.3. La distribución de productos radiofarmacéuticos de vida media muy corta, liberados previo a la finalización de todos los controles, no releva al Profesional Responsable de su obligación de tomar la decisión sobre la conformidad del lote, debiendo quedar ésta formalmente registrada.

En estos casos deberá disponerse de procedimientos escritos que describan todos los aspectos relacionados a la producción y al control de calidad que deben ser considerados, examinados y evaluados previo a la liberación del lote.

Asimismo deberá existir un procedimiento escrito en el que se encuentren establecidas las acciones a tomar en caso de obtener resultados no satisfactorios una vez finalizado los controles de calidad

7.4. Las responsabilidades de Aseguramiento de la Calidad y Control de calidad deben estar organizadas en grupos separados.

7.5. Aseguramiento de la calidad debe incluir el monitoreo y validación de los procesos productivos.

7.6. Control de calidad deberá ser independiente de producción y funcionar como una unidad autosuficiente en áreas destinadas a tal fin.

El laboratorio deberá estar diseñado, instalado y equipado de manera de poder llevar a cabo todos los ensayos necesarios, llevar los registros correspondientes y permitir el correcto almacenamiento de muestras y documentación.

7.7. El elaborador de Preparaciones radiofarmacéuticas deberá realizar todos los controles cualitativos y cuantitativos establecidos en las especificaciones de materia prima.

Estos sólo podrán ser reemplazados por un sistema de certificación del material por parte del proveedor calificado y bajo las siguientes condiciones:

(a) Existencia de historia de producción confiable

(b) El elaborador o proveedor de la materia prima es auditado regularmente

(c) Por lo menos un ensayo de identidad es realizado por el elaborador del producto radiofarmacéutico.

7.8. Los procedimientos de muestreo deben ser adecuados para el propósito del muestreo, el tipo de controles y la naturaleza del material a muestrear (por ejemplo tamaño pequeño de lote, contenido radiactivo, etc.). El procedimiento debe estar descripto en un protocolo escrito.

7.9. Deberán conservarse muestras de referencia de cada lote de producto intermedio o producto terminado en cantidad suficiente, bajo condiciones de almacenamiento que permitan repetir los ensayos o verificar los ya realizados en caso de ser requerido.

Estas muestras deben ser conservadas por períodos apropiados en conforme al período de semidesintegración del componente radiactivo involucrado, no siendo esto aplicable para radiofarmacos de vida media muy corta.

8. ROTULADO

Todos los productos deben encontrarse claramente identificados mediante rótulos los que deben permanecer en sus envases respectivos durante todas las etapas productivas y condiciones de almacenamiento.

ANEXO VIII

Productos Fitoterápicos

1. CONSIDERACIONES GENERALES:

1.1. Los lineamientos expuestos en este anexo están dirigidas a su aplicación en Productos Fitoterápicos.

1.2. Los elaboradores de Productos Fitoterápicos deberán ajustarse a estas prácticas y a las expuestas en el cuerpo principal de las Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores y Exportadores de Medicamentos.

1.3. Contrariamente a los productos farmacéuticos convencionales, que están fabricados generalmente a partir de materias primas sintéticas por medio de técnicas y procedimientos reproducibles de fabricación, los productos fitoterápicos están preparados a partir de material de origen vegetal que puede estar sujeto a contaminación y deterioro, de modo que estos pueden variar en su composición y características.

1.4. El control de las materias primas, el almacenamiento y el proceso de manufactura asume particular importancia debido a la naturaleza a menudo compleja y variable de muchos productos fitoterápicos, al número de principios activos y a la poca cantidad de ellos que se encuentran definidos. A tal efecto, debe aplicarse un adecuado sistema de aseguramiento de la calidad en la elaboración y el control de calidad de los productos fitoterápicos.

2. CALIFICACION Y VALIDACION:

2.1. La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos fitoterápicos, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad lote a lote.

Ver Anexo II "Validación y Calificación".

3. SANITIZACION E HIGIENE:

3.1. Durante el cultivo, cosecha, recolección y procesado las materias primas son expuestas a un gran número de contaminantes, en especial microbiológicos. En relación a reducir esta exposición, es requisito que el personal encargado del manipuleo del material vegetal y productos fitoterápicos, tenga un alto grado de higiene personal así como también que haya recibido un entrenamiento adecuado acerca de los cuidados y responsabilidades referidas a la higiene.

3.2. El personal debe estar debidamente protegido del contacto con elementos tóxicos y materiales vegetales potencialmente alergénicos por medio de una indumentaria adecuada.

3.3. Se debe prestar especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de producción y depósito, particularmente cuando se genera polvo.

4. PERSONAL Y ENTRENAMIENTO:

4.1. El personal involucrado en el proceso de elaboración o en el control de calidad, debe estar bajo la autoridad de una persona entrenada y con la suficiente experiencia en el área específica de proceso y control de calidad de materias primas y productos fitoterápicos. Lo mismo se aplica para la persona autorizada.

4.2. Con el fin de asegurar una alta calidad en los productos fitoterápicos, el personal debe tener un adecuado nivel de entrenamiento en áreas como botánica, fitoquímica y farmacognosia. Se llevarán registros del entrenamiento y periódicamente se evaluará la efectividad de los programas de entrenamiento realizados.

5. AUTOINSPECCIONES:

5.1. El equipo de autoinspección debe consistir en personas expertas en sus campos. Al menos un miembro del equipo debe poseer particular experiencia en drogas vegetales y en los procesos que se realizan sobre las mismas en la producción de preparados de drogas vegetales y medicamentos fitoterápicos.

6. RECLAMOS Y RETIROS DE PRODUCTOS:

6.1. La persona responsable del manejo de quejas y reclamos, debe poseer experiencia en áreas específicas de control de calidad de materiales vegetales y productos fitoterápicos. Debe tomarse especial atención para establecer si el reclamo fue causado por adulteración.

6.2. Los medicamentos fitoterápicos retirados del mercado deben ser segregados en un área segura, que cumpla los requerimientos especificados en el subtítulo "Areas de depósito", hasta que se decida su destino final mediante un procedimiento previamente escrito.

7. INSTALACIONES:

Areas de Depósito

7.1 Debido a que las materias primas de origen vegetal y los preparados de drogas vegetales son fácilmente degradables, atractivos para ciertos animales y sensibles a la contaminación microbiana, el correcto almacenamiento de los mismos asume especial importancia.

7.2 Las materias primas vegetales se deben almacenar en áreas separadas. El depósito debe estar bien ventilado y equipado de manera de proteger contra el ingreso de insectos y animales, especialmente roedores. Se deben tomar medidas eficaces para limitar la diseminación de microorganismos y/o insectos introducidos con las materias primas y para prevenir la contaminación cruzada.

7.3 Los envases se deben situar de tal manera que permitan la libre circulación de aire y faciliten la limpieza. A tal efecto los contenedores deben ser almacenados separados del suelo y separados entre sí con el fin de facilitar la limpieza e inspección.

7.4 Para minimizar el riesgo de contaminación, no debe existir contacto directo entre los materiales y las estanterías o pallets especialmente si éstos son de madera.

7.5 El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones de drogas vegetales puede requerir condiciones especiales de humedad y temperatura o protección contra la luz; debe asegurarse que estas condiciones son controladas y monitoreadas.

Areas de Producción:

7.6 Con el propósito de facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, deben tomarse precauciones especiales durante el muestreo, pesada, y procesos de producción. Se debe contar con instalaciones dedicadas y/o sistemas de extracción de polvo.

7.7 Los recipientes para desechos, claramente rotulados, deben permanecer tapados hasta su vaciado y lavado que se realizará diariamente.

Equipamiento:

7.8 La limpieza del equipamiento utilizado en la producción de medicamentos fitoterápicos es particularmente importante dada la cantidad de polvo y material vegetal generados, lo cual puede crear condiciones favorables para el desarrollo de microorganismos. La utilización de aspiradoras de polvo y limpieza húmeda son los métodos de elección. Por el contrario, el uso de aire comprimido y/o cepillado debe eliminarse como método de limpieza, debido a que estos incrementan el riesgo de contaminación.

7.9 Debe existir un área destinada para la limpieza y almacenamiento de los equipos y utensillos, separada de las áreas de producción.

7.10 Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni absorbentes, ni ceder ningún tipo de material, que pueda influir en la calidad del producto. Preferentemente, se utilizará equipamiento sin componentes de madera, con la finalidad de prevenir la contaminación.

8. DOCUMENTACION:

Especificaciones para Materias Primas:

8.1 Sólo puede ser alcanzada una consistente calidad en los productos fitoterápicos, si las especificaciones la materias primas son definidas de manera rigurosa y detallada. Por esta razón, además de lo descripto en Guía general de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, las especificaciones para las materias primas deben incluir lo siguiente:

- Nombre botánico (si es apropiado, el nombre de autores de la clasificación).

- Detalles del origen de la planta (país de origen, y si es aplicable métodos de cultivo, época de cosecha, procedimientos de recolección, cantidad de pesticidas utilizados y fecha, etc.)

- Describir si se utiliza la planta entera o que parte/s de ella.

- Si la materia prima adquirida es desecada, el método de secado debe estar especificado.

- Descripción de la materia prima basado en la inspección macroscópica y microscópica.

- La identificación de la materia prima, que debe incluir, cuando sea apropiado, la identificación de los componentes activos o de los marcadores conocidos. A los fines de identificación puede ser utilizado un ejemplar auténtico de la especie a analizar.

- Valoración de componentes con actividad terapéutica conocida o marcadores. Deben especificarse los límites de aceptación.

- Determinación de posible contaminación con pesticidas y límites aceptables para tal contaminación.

- Resultados de análisis para la determinación de metales pesados y posibles contaminantes, especificando los límites de aceptación, como también materiales extraños y adulteraciones.

- Resultados de análisis para contaminación microbiana, incluyendo micotoxinas, y contaminación radiactiva (en especial para materias primas que han sido irradiadas). Deben especificarse los límites de aceptación.

- Otros análisis (tamaño de partícula, índice de hinchamiento, solventes residuales en preparados de drogas vegetales, etc.).

8.2 Cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos debe ser documentado. Se debe incluir en la documentación detalles del proceso, de los análisis para determinar el grado de contaminación y de los límites aceptados para los residuos.

8.3 La expresión cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas en las materias primas y en las preparaciones debe realizarse de las siguientes maneras:

8.3.1 Materia Prima:

(a) Debe ser indicada la cantidad de droga vegetal; o

(b) La cantidad de droga vegetal se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

Nombre del Ingrediente activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 900 mg.; o (b) 830-1000 mg, correspondiendo a 25 mg de glucósidos hidroxiantracénicos calculados como Senosido B.

8.3.2. Preparaciones de drogas vegetales:

(a) Debe ser indicada la cantidad equivalente o el cociente entre la cantidad de droga vegetal y la preparación (esto no se aplica a los aceites esenciales o fijos); o

(b) La cantidad de preparación se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida. Ver ejemplo en 9.1.5.1.

8.4 Debe indicarse la composición de cualquier solvente o mezcla de solventes utilizados, como también el estado físico del extracto.

8.5 Si cualquier otra sustancia o mezcla de sustancias son agregadas durante el proceso de fabricación de la preparación, estas deben estar descriptas como “otros ingredientes”.

8.5.1 Ejemplo:

Nombre del primcipio activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 125 mg de extracto etanolico seco (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalente a 1000 mg de Hojas de Sen; o (b) 100-130 mg de extracto etanólico (8:1), correspondiendo a mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B.

Otros ingredientes: Dextrina 20-50 mg.

Especificaciones para Productos Terminados:

8.6 Los análisis de control de calidad y las especificaciones de producto terminado deben ser tales que permitan la determinación cualitativa y cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse cuantitativamente. Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de marcadores.

8.7 Si el producto terminado o las preparaciones contienen varias materias primas, y la determinación de los componentes activos individuales no es posible, puede ser determinado el contenido combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal procedimiento.

8.8 Las especificaciones para productos terminados deben incluir lo siguiente:

- Contaminación microbiana y de metales pesados.

- Uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas), viscosidad (para fluidos).

- Humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas).

- Características organolépticas.

- Identificación.

- Valoración de componentes activos o marcadores.

- Impurezas provenientes de degradación (identificadas o no, si es apropiado).

Instrucciones de Proceso:

8.9 Las instrucciones de proceso deben enumerar las operaciones que se realizarán sobre las materias primas, tales como secado, molienda, tamizado, etc. incluyendo el control de parámetros críticos como pueden ser temperatura, y métodos para controlar el tamaño de fragmentos o partículas, entre otros.

8.10 Las instrucciones de procedimientos utilizados para disminuir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos en las materias primas deben estar disponibles. Las mismas deben incluir los detalles del proceso junto con métodos para determinar los residuos de los agentes utilizados con sus límites de aceptación.

9. PRODUCCION:

9.1. Lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados siempre y cuando se demuestre que la mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y químicamente, entre otras. Este procedimiento debe estar documentado.

9.2. Todos los lotes deben estar previamente aprobados por control de calidad. Los lotes que se encuentran fuera de especificación no pueden ser mezclados con otros.

10. CONTROL DE CALIDAD:

10.1. El personal dedicado a esta actividad debe tener particular experiencia en productos de origen vegetal para llevar a cabo los análisis de identificación y el reconocimiento de presencia fúngica, de heterogeneidad, y de adulteraciones, etc. sobre las materias primas.

Muestras de Referencia y Estándares:

10.2 En el caso de productos fitoterápicos, un estándar de referencia puede ser un ejemplo botánico de una planta, una muestra de una preparación de una droga vegetal (ej. Extracto conocido), una sustancia químicamente definida, un constituyente con actividad terapéutica conocida, sustancias marcadores o impurezas conocidas.

10.3 El laboratorio de control de calidad debe poseer ejemplares auténticos de las especies vegetales, utilizadas en la elaboración, con el fin de realizar pruebas comparativas. Es importante, que se cuente con ejemplares utilizados generalmente en las adulteraciones, ya que en ocasiones, la molienda y el mezclado reducen considerablemente la probabilidad de reconocimiento de las mismas.

10.4 Si el medicamento fitoterápico no está descripto en una farmacopea, puede ser utilizada una muestra de herbario estandarizada de varias plantas enteras o partes de ella.

Muestreo

10.5 Debido al hecho de que las materias primas son, en general, agregados de plantas individuales y por tal motivo la heterogeneidad es considerablemente alta, el muestreo estadístico debe ser llevado a cabo por una persona particularmente experimentada. Cada contenedor debe ser identificado por su propia documentación.

Estudios de Estabilidad

10.6 No será suficiente determinar la estabilidad de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores, puesto que las materias primas de origen vegetal o las preparaciones de drogas vegetales se miran en su totalidad como un principio activo. Por lo tanto, debe demostrarse lo más acertadamente posible (ej. Por comparación de perfiles cromatográficos) que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido como proporción del conjunto sigue siendo constante. Es importante la observación de las características organolépticas y físicas de las muestras a analizar ya que pueden ser modificadas por la presencia o ausencia de diversas sustancias que se encuentran por debajo de los límites de detección.

10.7 En los productos compuestos por varias materias primas, y cuando no es posible determinar la estabilidad de cada componente en forma individual, esta podrá ser determinada mediante la comparación de perfiles cromatográficos, métodos de valoración, y otros ensayos fisicoquímicos.

GLOSARIO

Constituyentes con Actividad Terapéutica Conocida

Sustancias o grupos de sustancias químicamente definidas de las cuales se conoce que son responsables o contribuyen a la actividad terapéutica de preparados de drogas vegetales o productos Fitoterápicos.

Droga Vegetal

Plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros

componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

Materia Prima

Droga vegetal o su preparación, con o sin actividad terapéutica, empleada en la fabricación de medicamentos fitoterápicos, excluyendo los materiales de envase.

Marcador

Constituyente químicamente definido de la droga vegetal, con o sin actividad terapéutica, de interés para propósitos de control, que puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o de sus preparaciones en el producto final. Estos deben determinarse cuantitativamente en las materias primas.

Medicamentos Fitoterápicos

Los medicamentos definidos de acuerdo con el Artículo 1º inciso a) del Decreto Nº 150/92, pero que no reúnen los requisitos establecidos para las especialidades medicinales o farmacéuticas definidas en el inciso d) del Artículo 1º de dicha norma, y que contengan como principio activo drogas vegetales puras y/o mezclas definidas de éstas y/o preparados de drogas vegetales, tradicionalmente usadas con fines medicinales y que no contengan sustancias activas químicamente definidas o sus mezclas aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, salvo en los casos que así se justifiquen.

Nombre Científico

Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonomicamente según normas internacionales reconocidas. Debe incluir Género, especie y autor. Cuando corresponda debe incluir Familia y taxa menores.

Preparados de Drogas Vegetales

Productos obtenidos a partir de drogas vegetales (tinturas, extractos, digeridos, pulverizados u otros) donde se involucren procedimientos tales como extracción, destilación, purificación, secado, etc. Cada preparado se considerará en su totalidad como un principio activo. Los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos serán considerados como drogas vegetales de acuerdo al la definición (Art. 2º de la Resolución 144/98). Se excluyen de esta definición a los constituyentes aislados químicamente definidos.

ANEXO IX

Normas para la identificación por colores de envases de las drogas de uso anestesiológico y de las soluciones parenterales

1. INTRODUCCION

1.1 **Principio:** Considerando que la falta de identificación por color de envases de drogas de uso anestesiológico y soluciones parenterales constituyen un potencial peligro para la vida del paciente, es indispensable establecer un sistema que contribuya a la correcta identificación de las drogas de uso anestesiológico por grupo de acción.

1.2 El objetivo del presente anexo es disminuir el riesgo durante los procedimientos de anestesia y de aplicación de soluciones parenterales mediante la identificación inequívoca de los productos farmacéuticos utilizados en anestesióloga.

1.3 Todos los envases deben contener la información requerida según lo indicado en las BPF y cumplir con la Normativa Nacional vigente al respecto.

2. IDENTIFICACION DE ENVASES DE USO ANESTESIOLOGICO

2.1 Todos los envases de las drogas referentes al tema deben estar identificados con bandas horizontales que cubrirán, al menos, hasta 300º de la circunferencia del envase.

2.2 Dichas bandas deben estar ubicadas una en el extremo superior y otra en el inferior, situando la leyenda entre las mismas.

2.3 Las bandas anchas medirán 2 milímetros o más y las finas medirán un milímetro. Los intervalos entre ambos tamaños de banda no serán menores a un milímetro.

2.4 Según la clasificación terapéutica de las drogas, los envases deben ser identificados con bandas de los siguientes colores:

(a) Color Rojo básico para drogas vasculotrópicas cardiovasculares (Efedrina, Etilefrina, Metaraminol, Adrenalina, Dobutamina, Dopamina, Isoprotenerol, Fenilefrina, Noradrenalina)

(b) Color Rojo y Calavera Roja para Procaína al 50 %

(c) Color Verde y Calavera Verde para drogas relajantes musculares periféricas

(d) Color Negro para los fármacos analgésicos, banda ancha superior e inferior para los opiodes y sus derivados y bandas finas banda ancha superior e inferior para los A.I.N.E.. La utilización de banda ancha negra superior y fina negra inferior en el mismo rótulo y envase para aquellos fármacos que tengan una combinación de opiodes y A.I.N.E..

(e) Color Blanco y Leyenda Blanca para la Atropina

(f) Color Amarillo para los fármacos hipnóticos intravenosos (Tiopental Sódico, Propofol, Midazolam, Ketamina y Etomidato)

(g) Color Naranja básico para los fármacos reversores (Neostigmina, Flumazenil, Naxolona)

(h) Color Celeste será reservado para aquellas drogas comprendidas en dos o más grupos

2.5 Cualquier otro medicamento que deba estar presente en el quirófano durante el acto quirúrgico (medicamento de quirófano) que contenga una droga que produzca una acción terapéutica diferente a las indicada en el ítem anterior (antibióticos, otros anestésicos locales, agentes hipotensores, Furosemida, A.I.E., etc.) y que puedan ser identificado con código de colores estos no podrán ser aplicados en forma de bandas.

2.6 Si en el futuro surgieran nuevas drogas de uso anestesiológico se ubicaran en el grupo correspondiente con el color asignado en este anexo.

3. IDENTIFICACION POR COLORES DE LAS SOLUCIONES PARENTERALES

3.1 Los envases de las soluciones parenterales de gran volumen deben identificarse, además de la leyenda correspondiente, con color en su arte.

3.2 Los envases de los productos deben estar identificados con los siguientes colores:

(a) Púrpura básico para Dextrosa al 5 %. Además del color púrpura básico, la Dextrosa al 10 %, Dextrosa al 25 % y Dextrosa al 50 % deben tener agregada, respectivamente, una, dos y tres banda de 2 mm. de ancho.

(b) Azul básico para Solución Fisiológica

(c) Rojo básico para Solución molar de Cloruro de Potasio

(d) Naranja básico para Agua para Inyectables

(e) Negro básico para Solución Ringer

(f) Marrón básico para Solución Ringer con Lactato

(g) Verde básico para Solución molar de Bicarbonato de Sodio

ANEXO X

Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales derivados de la sangre o del plasma humano

1. INTRODUCCION

Los productos medicinales biológicos derivados de sangre o plasma humanos (hemoderivados) pueden tener como materias primas células o fluidos, incluidos la sangre o el plasma. Los hemoderivados presentan algunas características especiales como consecuencia de la naturaleza biológica del material del que proceden. Así por ejemplo, este material puede estar contaminado por agentes transmisores de enfermedades, especialmente virus. La seguridad de estos productos depende por tanto del control de los materiales de partida, del origen de los mismos y de los procesos de fabricación subsiguientes, incluida la eliminación e inactivación de los virus.

Salvo afirmación contraria, los capítulos generales de las Buenas Prácticas de Fabricación así como los relativos a la fabricación de productos medicinales estériles y a la fabricación de medicamentos biológicos se aplican también a los hemoderivados.

Puesto que la calidad del producto terminado se ve afectada por todas las fases de su fabricación, incluida la recolección de sangre o plasma, todas las operaciones deben por consiguiente efectuarse conforme a un sistema adecuado de aseguramiento de la calidad y a las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) vigentes.

El fabricante deberá tomar las medidas necesarias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas y se aplican los requisitos y normas de las monografías de la Farmacopea Europea relativos al plasma destinado al fraccionamiento y a los productos medicinales derivados de sangre o plasma humanos.

2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

2.1 El aseguramiento de la calidad debe abarcar todas las fases previas a la obtención del producto final, desde la extracción (incluida la selección de donantes, las bolsas de sangre, las soluciones anticoagulantes y los reactivos y equipos usados en los ensayos serológicos) al almacenamiento, el transporte, el procesamiento, el control de calidad y la distribución de producto terminado.

2.2 Los procedimientos para determinar la idoneidad de las personas para donar sangre y plasma utilizados como materias primas para la fabricación de medicamentos y los resultados del tamizaje de sus donaciones deben ser documentados por el centro de donación y estar a disposición del fabricante del medicamento.

2.3 El seguimiento de la calidad de los hemoderivados debe efectuarse a lo largo de todo el procesamiento de tal forma que pueda detectarse cualquier desviación de las especificaciones de calidad.

2.4 Por regla general, los hemoderivados que hayan sido objeto de devolución no deben volverse a comercializar.

3. LOCALES Y MATERIAL

3.1 Los locales utilizados para la extracción de sangre o plasma deben tener dimensiones, estructura y localización adecuadas para facilitar su funcionamiento, limpieza y mantenimiento. La extracción, procesamiento y tamizaje de la sangre y el plasma no deben efectuarse en el mismo sitio. Deben existir instalaciones adecuadas para entrevistar a los donantes en privado.

3.2 El material de fabricación, extracción y tamizaje debe ser diseñado, certificado y mantenido conforme a su destino y no presentar ningún riesgo. Su mantenimiento y calibrado periódicos deben efectuarse y documentarse de acuerdo con los procedimientos establecidos.

3.3 En la preparación de hemoderivados, deben utilizarse procedimientos de inactivación o remoción viral y deben tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados; los locales y el material utilizado para los productos tratados deben ser específicos y distintos de los utilizados para los productos no tratados.

4. EXTRACCION DE SANGRE Y PLASMA

4.1 Es necesario un contrato entre el fabricante de hemoderivados y el centro de donación o el organismo encargado de la extracción de la sangre o el plasma.

4.2 Todos los donantes deben ser identificados de forma inequívoca en la recepción y de nuevo en el momento de la extracción.

4.3 Las etiquetas numeradas de cada donación deben comprobarse una segunda vez por separado para asegurarse de que el número figure en las bolsas de sangre, en los recipientes de muestra y en los registros de donación.

5. TRAZABILIDAD Y MEDIDAS POSTERIORES A LA RECOLECCION

5.1 Aún respetando totalmente la confidencialidad, debe haber un sistema que permita rastrear el trayecto de cada donación, tanto a partir del donante como a partir del producto terminado, incluyendo el cliente (hospital o profesional sanitario). Por regla general, la identificación del receptor es responsabilidad del cliente.

5.2 Debe establecerse un procedimiento operativo estándar que describa el sistema de información mutua entre el centro de recolección de sangre y plasma y la instalación de fabricación y fraccionamiento de forma que puedan informarse mutuamente si, con posterioridad a la donación:

• se descubre que el donante no cumplía los criterios sanitarios requeridos para los donantes;

• una donación posterior de un donante que había tenido un resultado negativo en las pruebas de marcadores virales en ocasiones anteriores, da positivo para cualquiera de los marcadores virales;

• se descubre que las pruebas de marcadores virales no se han efectuado según lo establecido en los procedimientos operativos;

• el donante ha contraido una enfermedad contagiosa causada por un agente potencialmente transmisible a través de productos derivados del plasma (VHB, VHC, VHA y otros virus de las hepatitis no-A, no-B, no-C, HIV 1 y 2 y otros agentes a la luz de los conocimientos actuales);

• el donante contrae la enfermedad de Creutzfeldt-Jackob (ECJ o VECJ);

• el receptor de sangre o de un componente sanguíneo contrae con posterioridad a una transfusión una infección que implica o que puede atribuirse al donante.

Los pasos a seguir en caso de que se presente cualquiera de las situaciones anteriores deben estar establecidos en procedimientos operativos estándar. La investigación retrospectiva debe referirse a las donaciones efectuadas al menos seis meses antes de la última donación negativa. En caso de que se presente cualquiera de las situaciones anteriores, siempre debe efectuarse una reevaluación de la documentación del donante. Hay que evaluar cuidadosamente la retirada del lote de que se trate teniendo en cuenta criterios tales como el agente transmisible implicado, el tamaño de la mezcla inicial, el tiempo transcurrido entre la donación y la seroconversión, la naturaleza del producto y su método de fabricación. Cuando haya indicios de que una donación que haya servido para constituir una mezcla de plasmas estaba infectada con el VIH o el virus de la hepatitis A, B o C, el caso debe ponerse en conocimiento de la autoridad sanitaria y debe recabarse la opinión de la empresa sobre la conveniencia de continuar la fabricación a partir de la mezcla implicada o de retirar el producto o los productos del mercado.

6. PRODUCCION Y CONTROL DE CALIDAD

6.1 Previamente a su fraccionamiento, las donaciones de sangre y plasma, deben ser sometidos individualmente a ensayo mediante un método validado de sensibilidad y especificidad adecuadas, para detectar los siguientes marcadores de agentes infecciosos:

• HBsAg;

• anticuerpos anti VIH 1 y VIH 2;

• anticuerpos anti VHC.

Si una de estas pruebas da un resultado positivo repetidamente, la donación no es aceptable.

6.2 Las temperaturas de almacenamiento especificadas para la sangre, el plasma y los productos intermedios deben verificarse y validarse tanto en los almacenes como durante el transporte entre los centros de donación y los locales de los fabricantes, o entre las diferentes instalaciones de fabricación. Esta disposición se aplica asimismo a la entrega de estos productos.

6.3 La mezcla inicial de plasma homogéneo (después de la separación del crioprecipitado) debe ser sometido a ensayo mediante un método validado de sensibilidad y especificidad adecuadas. Los resultados deben ser negativos para los siguientes marcadores de agentes infecciosos:

• HBsAg

• anticuerpos anti VIH 1 y VIH 2

• anticuerpos anti VHC

Las mezclas que den resultado positivo confirmado deben rechazarse.

6.4 Unicamente pueden comercializarse los lotes procedentes de mezclas de plasma analizados mediante Tecnología de amplificación de los ácidos nucleicos (TAN), con resultados negativos para el ARN del VHC, usando un método de ensayo validado de sensibilidad y especificidad adecuadas.

6.5 Los requisitos de análisis para la detección de virus u otros agentes infecciosos deben considerarse a la luz de los nuevos conocimientos sobre agentes infecciosos y a la vista de la disponibilidad de métodos de análisis adecuados.

6.6 Las etiquetas que figuren en cada unidad de plasma almacenado para la constitución de mezclas y fraccionamiento deben cumplir las disposiciones de la monografía de la Farmacopea Europea "Plasma humano para fraccionamiento" y exhibir al menos el número de identificación de la donación, el nombre y la dirección del centro de donación o las referencias del servicio de transfusión sanguínea responsable de la preparación, el número de lote del recipiente, la temperatura de almacenamiento, el volumen total o el peso del plasma, el tipo de anticoagulante utilizado y la fecha de extracción.

6.7 Con el fin de minimizar la contaminación biológica o la introducción de material extraño en el plasma destinado al fraccionamiento, el descongelamiento y la constitución de la mezcla inicial deben efectuarse en una área al menos del grado D, vistiendo ropa adecuada, máscaras faciales y guantes. Los métodos utilizados para la apertura de las bolsas, constitución de mezclas y descongelamiento deben controlarse regularmente, por ejemplo analizando la carga biológica.

6.8 Deben existir métodos para distinguir claramente entre medicamentos o productos intermedios que han sido sometidos a un proceso de eliminación o inactivación viral de los que no lo han sido.

6.9 La validación de los métodos utilizados para la eliminación o inactivación viral no debe efectuarse en instalaciones de producción para evitar cualquier riesgo de contaminación de la fabricación habitual con los virus utilizados para la validación.

7. CONSERVACION DE LAS MUESTRAS

7.1 Siempre que sea posible, deben almacenarse muestras de las donaciones individuales para facilitar cualquier procedimiento de restrospección que pudiera resultar necesario. Por regla general, esta tarea es responsabilidad del centro de donación. Las muestras de cada mezcla de plasma deben almacenarse en condiciones adecuadas durante al menos un año tras la fecha de caducidad del producto terminado con el plazo de validez más largo.

8. ELIMINACION DE LA SANGRE, EL PLASMA O LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS RECHAZADOS

8.1 Debe haber un procedimiento operativo estándar para la eliminación segura y eficaz de la sangre, el plasma y los productos intermedios.

Anexo XI

Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales biológicos para uso humano

1. ALCANCE

El propósito de este ANEXO es complementar las pautas proporcionadas en las Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos.

Los procedimientos de fabricación abarcados por este ANEXO incluyen:

a) El crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas. b) La extracción de sustancias de tejidos biológicos.

c) Técnicas de ADN recombinante (ADNr).

d) Técnicas de hibridomas.

e) La propagación de microorganismos en embriones o animales.

Los productos biológicos fabricados por estas metodologías incluyen vacunas, inmunosueros, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas y otros productos de fermentación (incluyendo anticuerpos monoclonales y productos derivados del ADNr).

2. PRINCIPIO

La fabricación de productos biológicos requiere ciertas consideraciones especiales relacionadas a la naturaleza de los productos y de los procesos involucrados. La forma en que los medicamentos biológicos son producidos, controlados y administrados requiere ciertas precauciones necesarias.

A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan usando técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos. Estos procesos biológicos tienen una variabilidad intrínseca y por lo tanto no son constantes la gama ni la naturaleza de los subproductos.

El control de los productos biológicos casi siempre implica el empleo de técnicas biológicas que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. El control durante el proceso adquiere gran importancia en la fabricación de productos biológicos porque ciertas deficiencias tal vez no sean reveladas por las pruebas del producto final.

3. PERSONAL

3.1 Todo el personal empleado en áreas donde se fabrican medicamentos biológicos (incluyendo aquellos relacionados con las tareas de limpieza, mantenimiento y control de calidad) debe recibir entrenamiento específico relativo a los productos que se fabrican en su área. El personal debe recibir toda información relevante y entrenamiento en higiene y microbiología.

3.2 Los responsables de Producción y Control de Calidad deben tener un adecuado conocimiento sobre áreas científicas específicas tales como bacteriología, biología, biometría, química, medicina, farmacología, virología e inmunología además de experiencia práctica para ejercer las funciones de coordinación y gerencia del personal a cargo.

3.3 Para mantener la seguridad del producto debe tenerse en cuenta el estado inmunológico del personal. Cuando corresponda, todo el personal involucrado en producción, mantenimiento, cuidado de animales y ensayos in vivo, debe ser vacunado con las vacunas específicas y someterse a controles médicos periódicos. Es necesario evitar el riesgo de contaminación de un lote de producción con agentes infecciosos y la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas o alergenos potentes. Las visitas no deben ingresar a las áreas de producción.

3.4 Debe evitarse en las áreas de producción, cualquier cambio en el estado inmunológico del personal que pueda afectar en forma adversa la calidad del producto. La producción de vacuna BCG y productos a base de tuberculinas deberá restringirse a personal cuidadosamente monitoreado por controles periódicos del estado inmunológico o radiografía de tórax.

3.5 En el transcurso de un día de trabajo el personal no debe pasar desde áreas donde pueda estar expuesto a microorganismos vivos hacia áreas donde se manipulan otros productos o diferentes organismos. Si este pasaje es inevitable, el personal involucrado en tal producción deberá seguir procedimientos claramente definidos de decontaminación incluyendo cambio de vestimenta y calzado y de ser necesario ducha.

4. INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1 El grado de control de la contaminación ambiental con partículas y microorganismos en las áreas de producción debe adaptarse al producto y al proceso de manufactura que se lleva a cabo en el sector, teniendo en cuenta además el nivel de contaminación de las materias primas y el riesgo del producto final.

4.2 El riesgo de contaminación cruzada entre productos biológicos, especialmente durante los pasos del proceso de manufactura en el cual se utilizan microorganismos vivos, puede requerir de precauciones adicionales con respecto a las instalaciones y equipos, tales como el uso de instalaciones y equipamientos dedicados, producción por campaña y uso de sistemas cerrados. La naturaleza del producto así como el equipamiento usado determinarán el nivel de segregación necesaria para evitar la contaminación cruzada.

4.3 En principio se utilizarán instalaciones dedicadas para la producción de vacuna BCG y para la manipulación de organismos vivos usados en la producción de tuberculinas.

4.4 Se utilizarán también instalaciones dedicadas para el manejo de Bacillus anthracis, Clostridium botulinum y de Clostridium tetani hasta que se completen los procesos de inactivación.

4.5 La producción en campaña puede ser aceptada para otros microorganismos esporo-formadores solamente si se demuestra que las instalaciones son dedicadas a este grupo de productos, que no se procesa más de un producto al mismo tiempo y que se dispone de métodos validados de decontaminación, sanitización y limpieza.

4.6 Para productos tales como anticuerpos monoclonales y productos preparados por técnicas de ADNr, puede aceptarse la producción simultánea en el mismo área solamente si se utilizan sistemas cerrados de biofermentación.

4.7 Los pasos de producción posteriores a la cosecha pueden ser llevados a cabo simultáneamente en la misma área de producción si se demuestra que se toman las medidas necesarias para prevenir la contaminación cruzada. Para vacunas muertas y toxoides, tal procesamiento en paralelo solo puede realizarse después de la inactivación del cultivo o después de la detoxificación.

4.8 Deben usarse áreas con presión positiva para procesar productos estériles, pero por razones de contención puede aceptarse presión negativa en áreas específicas en los puntos de exposición a patógenos.

Donde se use presión negativa o gabinetes de seguridad para el procesado aséptico de patógenos, estos sectores deben estar rodeados de una zona estéril de presión positiva.

4.9 Las unidades de filtración de aire deben ser específicas para el área de procesamiento involucrada y no debe permitirse la recirculación del aire proveniente de áreas donde se manejan organismos patógenos vivos.

4.10 El diseño y layout de las áreas de producción y el equipamiento instalado deben permitir la limpieza y decontaminación efectiva. Debe validarse la efectividad de los procesos de limpieza y decontaminación.

4.11 El equipamiento usado para la manipulación de organismos vivos debe diseñarse de forma de mantener los cultivos en estado puro y no contaminados por fuentes externas durante el proceso.

4.12 Los sistemas de drenaje, válvulas y filtros de venteo deben estar apropiadamente diseñados para facilitar la limpieza y esterilización. Debe priorizarse el uso de sistemas de limpieza "in situ" (clean in place) y esterilización "in situ" (sterilise in place). Las válvulas de los vasos de fermentación deberán ser totalmente esterilizables por vapor. Los filtros de venteo deben ser hidrofóbicos y debe establecerse y validarse la duración de los mismos.

4.13 Los recipientes para contención de líquidos deben diseñarse y controlarse de forma de demostrar que no hay riesgo de pérdidas de material.

4.14 Los efluentes que pueden contener microorganismos patógenos, deben ser efectivamente decontaminados.

4.15 Debido a la variabilidad de los procesos y productos biológicos, algunos excipientes o ingredientes pueden ser medidos o pesados durante el proceso de producción (p. ej. buffers). En estos casos pueden mantenerse en las áreas de producción pequeñas cantidades de estas sustancias

5. LOCALES PARA ANIMALES

5.1 Para la fabricación de productos biológicos se utilizan algunos animales como por ejemplo monos (vacuna polio), caballos y cabras (antivenenos de víbora), ratones (vacuna antirábica) y caballos (gonadotrofina sérica). Además se utilizan animales para el control de calidad de la mayoría de los sueros y vacunas como por ejemplo vacuna pertussis (ratones), pirógenos (conejos) y vacuna BCG (cobayos).

5.2 Los requerimientos generales para Bioterios están dados en la Disposición ANMAT 6344/96. Los locales para animales usados en producción y control de productos biológicos deben estar separados de las áreas de producción y control. Debe monitorearse y mantenerse los registros correspondientes al estado de salud tanto de los animales que van a ser usados en producción como los que van a ser usados en control de calidad. Debe proveerse a los empleados que trabajan en estas áreas de vestimenta especial y sectores para el cambio de ropa.

6. DOCUMENTACION

6.1 Las especificaciones para las materias primas de origen biológico pueden requerir documentación adicional como fuente, origen y métodos de fabricación y control (particularmente microbiológico).

6.2 Se requiere también especificaciones escritas para productos intermedios y graneles de productos biológicos.

7. PRODUCCION

Materias primas

7.1 La fuente, origen y aceptabilidad de las materias primas debe ser claramente definidas. De ser necesario cuando los ensayos tomen largo tiempo, puede permitirse el procesamiento de una materia prima antes de que estén disponibles los resultados de los ensayos. En tales casos, la liberación del producto final será condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.

7.2 Cuando se requiera esterilización de las materias primas, ésta debe llevarse a cabo, de ser posible, por calor. De ser necesario pueden ser utilizados otros métodos adecuados para la inactivación de material biológico (p.ej. irradiación)

Banco celular madre y Banco celular de trabajo

7.3 La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos de cultivos microbianos, cultivos celulares y propagación de embriones o animales debe basarse en el sistema de Banco celular madre y Banco celular de trabajo, para prevenir los cambios no buscados de las propiedades bioquímicas que se producen con subcultivos repetidos o generaciones múltiples.

7.4 El número de generaciones (duplicaciones o pasajes) entre el Banco celular de trabajo y el producto final debe ser consistente con lo presentado en la documentación de registro del producto. El escalado de los procesos no debe cambiar esta relación.

7.5 El banco celular madre y el de Trabajo deben estar adecuadamente caracterizados y probados para contaminantes. Debe demostrarse la aptitud para su uso a través de la consistencia de las características y calidad de los sucesivos lotes del producto. Los lotes semillas y bancos de células deberán ser constituidos, usados y mantenidos de forma de minimizar el riesgo de contaminación o alteración.

7.6 La preparación del Banco celular madre y del Banco celular de trabajo debe realizarse en un ambiente adecuadamente controlado para proteger ambos materiales y de ser necesario al personal que los manipula. Durante la constitución de un Banco celular madre y un Banco celular de trabajo, no deben manipularse simultáneamente otros agentes vivos o material infeccioso (p.ej. virus, líneas celulares, etc) en la misma área o por el mismo personal.

7.7 Se deben mantener registros de la evidencia de aptitud y recuperación de los bancos. Los recipientes de almacenamiento deben estar herméticamente cerrados, claramente identificados y mantenidos a una temperatura adecuada. Se debe mantener un meticuloso inventario del material almacenado. Las temperaturas de almacenamiento de los freezers deben ser continuamente registradas y para los tanques de nitrógeno líquido apropiadamente monitoreadas. Debe registrarse cualquier desviación de los parámetros establecidos y cualquier acción correctiva implementada.

7.8 La manipulación de estos materiales debe realizarse solamente por personal autorizado y bajo supervisión de una persona responsable. El acceso al material almacenado debe ser restringido y controlado. Los diferentes bancos de células deben ser mantenidos de forma tal de evitar confusión o contaminación cruzada. Se recomienda separar los bancos celulares Madre y de Trabajo y mantener las diferentes alícuotas en diferentes lugares para minimizar el riesgo de pérdida total.

7.9 Todos los contenedores de células madre o de trabajo y los lotes semillas deben ser tratados de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez removidos del almacenamiento, los contenedores no deben retornar al stock.

Operaciones

7.10 Deberá demostrarse las propiedades de promoción del crecimiento para todos los medios de cultivo.

7.11 El agregado de materiales o cultivos a los fermentadores y otros recipientes y la toma de muestras debe realizarse bajo condiciones cuidadosamente controladas para asegurar que se mantiene la ausencia de contaminación. En los procedimientos de agregado de materiales o toma de muestra, debe aplicarse cuidados especiales para asegurar que los recipientes están conectados correctamente.

7.12 Los procesos de centrifugación y mezclado de materiales pueden llevar a la formación de aerosoles, por esto es necesario la contención de estas actividades para prevenir la transferencia de microorganismos.

7.13 De ser posible los medios deben ser esterilizados "in situ". Cuando se pueda deberán usarse filtros esterilizantes en línea para el agregado a los fermentadores de gases, medio, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes etc.

7.14 Debe tenerse una cuidadosa consideración a la validación de cualquier proceso de remoción o de inactivación viral.

7.15 Cuando se realice un paso de inactivación o remoción viral durante el proceso de manufactura se deberán tomar medidas para evitar la recontaminación del material tratado con material no inactivado.

7.16 Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipamientos y, en general ese equipamiento debe ser dedicado a la purificación de un producto y debe ser esterilizado o sanitizado entre lotes distintos. Debe evitarse el uso del mismo equipamiento en diferentes pasos de producción. Deben definirse los criterios de aceptación, vida media, métodos de sanitización y esterilización de las columnas.

8. CONTROL DE CALIDAD

8.1 Los controles en proceso juegan un rol especialmente importante para asegurar la consistencia de la calidad de los productos biológicos. Aquellos controles que son cruciales para la calidad (p. ej. remoción viral) pero que no pueden ser llevados a cabo sobre el producto final deben llevarse a cabo en los pasos de producción apropiados.

8.2 Es necesario retener muestras de productos intermedios en las condiciones de almacenamiento apropiadas y en cantidad suficiente para permitir la repetición o confirmación de un control de un lote.

8.3 Es necesario el monitoreo continuo de ciertos pasos de producción tales como la fermentación. Estos datos deberán formar parte de los registros de producción del lote.

8.4 Cuando se utilizan cultivos continuos deberán tomarse consideraciones especiales con los requerimientos de control de calidad relacionados a este tipo de métodos de producción.

REGISTROS NACIONALES DE LA PROPIEDAD DEL AUTOMOTOR Y DE CREDITOS PRENDARIOS

Disposición 383/2004

Establécese que será obligatoria la inscripción en el Registro Nacional de la Propiedad del Automotor de los cilindros de almacenamiento de Gas Natural Comprimido, cuando los mismos se incorporen a un automotor registrado o 0 kilómetro, y en oportunidad de practicarse la revisión periódica de los cilindros que lleven a cabo los "Centros de Revisión Periódica del Cilindro", autorizados por el ENARGAS.

Bs. As., 28/5/2004

VISTO la Disposición D.N. Nº 208 del 23 de abril de 2003, y

CONSIDERANDO:

Que la referida Disposición introdujo en el Digesto de Normas Técnico-Registrales del Registro Nacional de la Propiedad del Automotor las normas que regulan la inscripción de los cilindros para almacenamiento de Gas Natural Comprimido cuando éstos se incorporen —o ya hubieren sido incorporados— a un automotor registrado a los fines de su propulsión.

Que el 4 de diciembre de 2003 esta Dirección Nacional suscribió un Convenio de colaboración, intercambio de información e instrumentación de la registración de los cilindros para almacenamiento de Gas Natural Comprimido con el Ente Regulador del Gas (ENARGAS) —Convenio que fuera ampliado el 12 de abril de 2004 y refrendado por Resolución M.J., S. y D.H. Nº 411 del 17 de mayo del corriente año—, por el cual se prevé la creación de una Solicitud Tipo específica para peticionar el trámite.

Que por Convenio ampliatorio de fecha 24 de mayo de 2004, registrado bajo el Nº 416, el Ministerio de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos y el Ente Cooperador Asociación de Concesionarios de Automotores de la República Argentina (A.C.A.R.A.) se incorporó, entre los elementos a suministrar por esa entidad, la Solicitud Tipo "04 G" Alta y Baja de cilindro para almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.).

Que, a fin de dar cumplimiento a lo establecido en el Convenio antes citado, corresponde establecer la obligatoriedad de la registración de estos elementos en oportunidad de presentarse a la Revisión Periódica de Cilindros para G.N.C. dispuesta por el ENARGAS o en el supuesto de incorporación de cilindros para almacenamiento de gas nuevos, ya se trate de vehículos usados o 0 Kilómetro.

Que, en consecuencia, corresponde modificar la normativa que regula el trámite a fin de adecuar sus previsiones a los referidos Convenios, estableciendo asimismo nuevos recaudos para la registración del alta de cilindro.

Que, por otro lado, y hasta tanto el Ente Cooperador que debe suministrar esas Solicitudes Tipo se encuentre en condiciones de hacerlo, resulta necesario disponer que a los fines de peticionar estos trámites podrá utilizarse la Solicitud Tipo "04".

Que la presente medida se dicta en uso de las facultades conferidas por el artículo 2º, inciso c) del Decreto Nº 335/88.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL
DE LOS REGISTROS NACIONALES
DE LA PROPIEDAD DEL AUTOMOTOR
Y DE CREDITOS PRENDARIOS
DISPONE:

Artículo 1º — Será obligatoria la inscripción en el Registro Nacional de la Propiedad del Automotor de los cilindros para almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.) nuevos cuando éstos se incorporen a un automotor registrado o 0 kilómetro, a los fines de su propulsión.

También será obligatoria la inscripción en oportunidad de practicarse la revisión periódica de los cilindros para G.N.C. que lleven a cabo los "Centros de Revisión Periódica del Cilindro" autorizados por el Ente Nacional Regulador del Gas (ENARGAS).

A ese efecto deberá utilizarse la Solicitud Tipo "04 G" Alta y Baja de cilindro para almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.).

Art. 2º — La registración indicada en el artículo 1º procederá cuando el titular registral o el adquirente en condiciones de inscribir la titularidad a su nombre acrediten ser propietarios del cilindro de que se trate o cuando, sin revestir ese carácter, acrediten tener derecho a su uso.

Art. 3º — Apruébase el modelo de la Solicitud Tipo "04 G" Alta y Baja de Cilindro para Almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.) que integra la presente como Anexo I.

Art. 4º — Sustitúyese en el Digesto de Normas Técnico-Registrales del Registro Nacional de la Propiedad del Automotor, Título II, Capítulo III, el texto de la Sección 13ª por el que obra como Anexo II de la presente.

Art. 5º — Hasta tanto el Ente Cooperador A.C.A.R.A. se encuentre en condiciones de efectuar el suministro de las Solicitudes Tipo "04 G", la petición de inscripción del cambio, alta o baja de cilindro para almacenamiento de G.N.C. podrá practicarse mediante el uso de la Solicitud Tipo "04".

A ese efecto, deberá testarse la palabra "MOTOR" en la Solicitud Tipo "04" y reemplazarse por el término "CILINDRO", donde corresponda.

Art. 6º — La presente Disposición entrará en vigencia el 1º de julio de 2004.

Art. 7º — Regístrese, comuníquese, atento su carácter de interés general, dése para su publicación a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Jorge Landau.

ANEXO I

MODELO DE SOLICITUD TIPO "04 G"
ALTA Y BAJA DE CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO
DE GAS NATURAL COMPRIMIDO (G.N.C.)

04G
ORIGINAL
LEGAJO B

MINISTERIO DE JUSTICIA, SEGURIDAD Y DERECHOS HUMANOS
REGISTRO NACIONAL DE LA PROPIEDAD DEL AUTOMOTOR
ALTA Y BAJA DE CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO DE GAS NATURAL COMPRIMIDO (GNC)

Nº 0000000

RESERVADO PARA EL REGISTRO

INSTRUCCIONES
COMPLETAR CON LETRA DE IMPRENTA

"A"
LUGAR Y FECHA
DOMINIO (Nº DE CHAPA PATENTE)

"B" CARGO:
CODIGO DE REGISTRO

"C" ARANCEL
Nº
$

"D" SOLICITUD
☐ SOLICITUD DE ALTA DE CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO DE GAS NATURAL COMPRIMIDO
☐ SOLICITUD DE BAJA DE CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO DE GAS NATURAL COMPRIMIDO

COPIAR DE LA CEDULA DE IDENTIFICACIÓN DE EQUIPOS DE GAS NATURAL, O DEL CERTIFICADO DE REVISIÓN PERIÓDICA DE CILINDROS PARA GNC O DEL CERTIFICADO DE GARANTIA DE PRODUCTO EMITIDO POR EL FABRICANTE O IMPORTADOR

"E" DATOS DEL CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO DE GAS NATURAL COMPRIMIDO
MARCA
CODIGO
Nº SERIE
MES AÑO FABRICACIÓN / / /
CAPACIDAD DM³

COPIAR DEL TITULO O CEDULA DE IDENTIFICACIÓN DEL AUTOMOTOR. COMPLETAR LOS NUMEROS DE CHASIS OMITIENDO LA SERIE SI ESTUVIERA CONSIGNADA EN DICHOS DOCUMENTOS. SI SE TRATA DE ALTA DE MOTOR COMPLETAR CON LOS DATOS DEL NUEVO MOTOR OMITIENDO LA SERIE, SI LA HUBIERA

"F" DATOS DEL AUTOMOTOR
DOMINIO
MARCA
TIPO
MODELO
MARCA MOTOR
Nº DE MOTOR
MARCA CHASIS
Nº CHASIS
USO

COMPLETAR SOLAMENTE SI EL AUTOMOTOR TIENE PRENDAS ANTERIORES A ESTE TRAMITE. LAS PRENDAS NUEVAS SE INSCRIBIRAN EN EL FORMULARIO CORRESPONDIENTE Y NO SE MENCIONARAN EN ESTE

"H" DEUDAS Y GRAVAMENES DECLARADOS POR TITULAR. El/os TITU/ARES DE DOMINIO DECLARAN BAJO JURAMENTO (ARTS.173 Y 293 DEL CODIGO PENAL) QUE EL VEHICULO AFECTADO AL TRAMITE NO RECONOCE DEUDAS, GRAVAMENES, NI OTRA/S PRENDA/S CON REGISTRO QUE LAS QUE SE DECLARAN

FECHA DE INSCRIPCION	IMPORTE	ACREEDOR ANULAR LOS ESPACIOS SI NO EXISTE PRENDA

"Ley 22.977. Será reprimido con prisión de uno (1) a seis (6) años, siempre que el hecho no constituya un delito más severamente penado, el que insertare o hiciese incorporar en las solicitudes tipo o comunicaciones presentadas ante el Organismo de aplicación o los Registros Seccionales, declaraciones falsas, concernientes a hechos o circunstancias que tales documentos deban probar"
"Esta solicitud tipo sólo puede ser impresa por las personas o entidades autorizadas por el Ministerio de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos.

ACREEDORES PRENDARIOS. LA FIRMA DEL ACREEDOR PRENDARIO IMPLICA QUE HA SIDO NOTIFICADO EN EL CASO DE LOS TRAMITES 2; 3; 3/1; 6 Y 7 Y QUE PRESTA CONFORMIDAD EN EL CASO DE LOS TRAMITES 1; 4 Y 3/2

"I" FIRMAS DE ACREEDORES PRENDARIOS | COMPLETAR SOLO EN CASO DE EXISTIR ACREEDORES PRENDARIOS

APELLIDO Y NOMBRE O DENOMINACION DEL ACREEDOR PRENDARIO
FIRMA DEL ACREEDOR PRENDARIO O SU APODERADO
APELLIDO Y NOMBRE DEL APODERADO
(MARQUE CON X LO QUE CORRESPONDA)
ARGEN. NATIVOS o NAT.: ☐ DNI ☐ LC ☐ LE — EXTRANJEROS: ☐ DNI ☐ CI ☐ PASAP
Nº DE DOCUMENTO — AUTORIDAD (O PAIS) QUE LO EXPIDIO

CERTIFICACION DE FIRMA. SI SE CERTIFICA POR SEPARADO, EL CERTIFICANTE RELACIONARA EL DOCUMENTO RESPECTIVO Y FIRMARA EN ESTE ESPACIO

CERTIFICO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE HA SIDO PUESTA EN MI PRESENCIA Y EL FIRMANTE ACREDITO SUFICIENTE PERSONERIA PARA ESTE OTORGAMIENTO
FECHA, SELLO Y FIRMA DEL CERTIFICANTE

LOS PRIMEROS DOS PROPIETARIOS FIRMARAN ESTE FORMULARIO, LOS SIGUIENTES OTRO IGUAL Y ASI SUCESIVAMENTE

"J" PROPIETARIO | "K" CONDOMINO EN LA PROPIEDAD *COMPLETAR SOLAMENTE EN CASO QUE LA PROPIEDAD FUERA UN CONDOMINO*

APELLIDO Y NOMBRE O DENOMINACION DEL TITULAR
CALLE
NUMERO — PISO — DEPTO — CODIGO POSTAL
LOCALIDAD
PARTIDO O DEPTO. — PROVINCIA
(MARQUE CON X LO QUE CORRESPONDA)
ARGEN. NATIVOS o NAT.: ☐ DNI ☐ LC ☐ LE — EXTRANJEROS: ☐ DNI ☐ CI ☐ PASAP
Nº DE DOCUMENTO — AUTORIDAD (O PAIS) QUE LO EXPIDIO
FIRMA DEL TITULAR ADQUIRENTE O SU APODERADO

COMPLETAR SOLAMENTE SI HAY APODERADOS DEL TITULAR O ADQUIRENTE

APELLIDO Y NOMBRE DEL APODERADO
(MARQUE CON X LO QUE CORRESPONDA)
☐ SOLT. ☐ CASADO ☐ VIUDO ☐ DIVORC. ☐ NUP. Nº

CERTIFICACION DE FIRMA SI SE CERTIFICA POR SEPARADO, EL CERTIFICANTE RELACIONARA EL DOCUMENTO RESPECTIVO Y FIRMARA EN ESTE ESPACIO

CERTIFICO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE HA SIDO PUESTA EN MI PRESENCIA Y EL FIRMANTE ACREDITO SUFICIENTE PERSONERIA PARA ESTE OTORGAMIENTO
FECHA, SELLO Y FIRMA DEL CERTIFICANTE

TACHAR INDEFECTIBLEMENTE LOS ESPACIOS NO UTILIZADOS

"L" OBSERVACIONES Y CERTIFICACIONES

RESERVADO PARA EL REGISTRO

"LL" ATENTO A QUE SE HAN CUMPLIMENTADO LOS REQUISITOS EXIGIDOS PARA EL TRAMITE PETICIONADO POR LA PRESENTE SOLICITUD, PROCEDA A DAR CURSO AL MISMO.

DIA MES AÑO
LUGAR — FECHA — FIRMA Y SELLO DEL ENCARGADO

ANEXO II

"SECCION 13ª DEL ALTA, BAJA Y CAMBIO DE CILINDRO PARA ALMACENAMIENTO DE GAS NATURAL COMPRIMIDO

Artículo 1º — Los trámites de cambio, de alta y de baja de cilindro para almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.) instalado en un automotor a los fines de su propulsión, se regirán por las previsiones contenidas en la presente Sección.

Artículo 2º — Se entenderá por "cambio de cilindro" a la baja y alta simultánea de un cilindro con relación a un mismo automotor y, a los efectos registrales, serán tramitados como baja de cilindro y alta de cilindro, pudiendo presentarse ambas peticiones en una misma Solicitud Tipo.

Si, respecto de un mismo dominio, se peticionare simultáneamente el alta o la baja de más de un cilindro, deberá presentarse tantas Solicitudes Tipo como trámites se peticionen.

Se entiende por cilindro "usado" a aquel que se encontrare incorporado en un automotor con anterioridad al 1º de julio de 2004.

PARTE PRIMERA — ALTA DE CILINDRO

Artículo 3º — Podrá solicitar el alta de cilindro:

a) El titular del dominio. En caso de condominio, en forma conjunta por todos los condóminos.

b) El adquirente de un automotor, presentando en forma conjunta la Solicitud Tipo "08" totalmente completada y en condiciones de inscribir la titularidad a su nombre.

Artículo 4º — Para solicitar el alta de cilindro deberá presentarse:

a) Solicitud Tipo "04-G" Alta y Baja de cilindro para almacenamiento de Gas Natural Comprimido (G.N.C.).

b) Título del Automotor y Cédula de Identificación del Automotor. En caso de extravío se procederá en la forma establecida en el Capítulo VIII de este Título.

c) Si el cilindro es nuevo: Original y copia simple de la "Cédula de Identificación de Equipos de Gas Natural Comprimido (Tarjeta Amarilla)" y del "Certificado de Garantía de Producto" emitido por el fabricante o importador del cilindro.

Si el cilindro es usado: Original y copia simple de la "Cédula de Identificación de Equipos de Gas Natural Comprimido (Tarjeta Amarilla)" y del "Certificado de Revisión Periódica de Cilindros para G.N.C.", cuando la misma se hubiera llevado a cabo en virtud de la normativa vigente dispuesta por la autoridad de aplicación en la materia.

En ambos casos, el Encargado verificará que el Certificado y la Cédula presentados cuenten con las medidas de seguridad correspondientes, controlará que el número de cilindro consignado en esos documentos sean coincidentes, autenticará las copias antes mencionadas y devolverá al peticionante sus originales.

d) En caso de que el cilindro que se incorpore haya pertenecido a un automotor inscripto, además deberá presentarse el Certificado de baja emitido por el Registro interviniente (triplicado de la Solicitud Tipo "04-G"), de acuerdo con lo previsto en esta Sección, el que previo a la inscripción del alta debe ser constatado ante el Registro Seccional que lo emitió.

e) Certificado de la existencia o no de gravamen prendario extendido por el Registro Seccional de la Propiedad del Automotor con competencia exclusiva sobre Maquinaria Agrícola, Vial o Industrial o de Créditos Prendarios con jurisdicción en el domicilio del vendedor, si el cilindro es nuevo, o en el domicilio del peticionante, si se tratara de un cilindro usado.

f) En caso de existir prenda sobre el cilindro: notificación del acreedor en la Solicitud Tipo "04-G" con su firma certificada según lo previsto en el Título I, Capítulo V, o copia emitida por el Correo del telegrama colacionado o carta documento por el que se le notifica al acreedor prendario del cilindro en qué automotor se lo ha incorporado, consignando su número de dominio y demás características individualizantes.

g) En caso de existir prenda en el automotor al que se le incorpora un cilindro: notificación del acreedor en la Solicitud Tipo "04-G" con su firma certificada según lo previsto en el Título I, Capítulo V, o copia emitida por el Correo del telegrama colacionado o carta documento por el que se le notifica al acreedor prendario del automotor la incorporación del cilindro.

Artículo 5º — A los efectos de la tramitación de las solicitudes de alta de cilindro, el Registro Seccional recibirá la documentación que se le presente dando cumplimiento a lo dispuesto en el Título I, Capítulo II, Sección 1ª; luego de lo cual procesará el trámite de acuerdo con lo dispuesto en el mismo Título y Capítulo citados, Sección 2ª y en especial comprobará:

a) Que se refiera al automotor inscripto.

b) Que el peticionario sea el titular del dominio según constancias del Legajo y cuente con capacidad suficiente para realizar el acto, o el adquirente en condiciones de inscribir la titularidad a su nombre. En caso de condominio, que peticionen la inscripción en forma conjunta todos los titulares.

c) Que los números de cilindro y de dominio consignados en la "Cédula de Identificación de Equipos de Gas Natural Comprimido (Tarjeta Amarilla)", y en el "Certificado de Revisión Periódica de Cilindros para G.N.C." o en el "Certificado de Garantía de Producto" emitido por el fabricante o importador, se correspondan entre sí y con los datos volcados en la Solicitud Tipo "04 G".

d) Que el cilindro se encuentre registrado a nombre del peticionante. Caso contrario, el peticionante deberá acreditar su derecho al uso del cilindro mediante la presentación del correspondiente contrato de locación, leasing o comodato.

A ese efecto, en el supuesto de cilindros usados se podrá consultar en la página web del ENARGAS (www.enargas.gov.ar). Si no se encontraren datos que permitan identificar al titular, podrá verificar de los datos obrantes en dicha página que el número de certificado expedido hubiera sido asignado al Centro de Revisión Periódica del Cilindro que efectuó la revisión.

e) Que los datos hayan sido consignados correctamente.

Artículo 6º — Cumplidos los recaudos anteriormente señalados sin que medien observaciones, el Registro Seccional procederá a:

a) Si quien peticiona el alta de cilindro fuere el adquirente, procesar e inscribir en primer término la transferencia de dominio.

b) Anotar el alta de cilindro en la Hoja de Registro y en el Título del Automotor, consignando su marca, código, número de serie, mes/año de fabricación y capacidad

c) Expedir nueva Cédula de Identificación del Automotor la que deberá cruzarse con un sello que indique la leyenda " G.N.C.".

d) Completar, firmar y sellar, en el espacio reservado al efecto, cada elemento de la Solicitud Tipo.

e) Entregar al presentante el triplicado de la Solicitud Tipo juntamente con el Título.

f) Archivar el original de la Solicitud Tipo en el Legajo B.

g) Remitir el duplicado de la Solicitud Tipo a la Dirección Nacional, en la forma prevista en el Título I, Capítulo III, Sección 3ª:

h) Si el origen del cilindro dado de alta se hubiera justificado con un certificado de baja expedido por otro Registro Seccional, el Registro Seccional interviniente deberá comunicar al Registro Seccional donde se encontrare radicado el dominio en el que estuvo incorporado anteriormente el cilindro el alta que inscribió y el número de dominio del automotor. El Registro Seccional que emitió el certificado de baja o el de la nueva radicación en su caso agregará dicho informe al Legajo B y asentará tal circunstancia en la Hoja de Registro.

i) En el supuesto del inciso f) del artículo 4º, el Registro Seccional procederá a notificar el alta al Registro Seccional de la Propiedad del Automotor con competencia exclusiva sobre Maquinaria Agrícola, Vial o Industrial o de Créditos Prendarios que expidió el certificado de existencia o no de gravamen prendario.

Artículo 7º — Cuando se trate de cambio de cilindros entre dos automotores de un mismo titular, que se encuentren radicados en distintos Registros Seccionales, se deberán tramitar las respectivas bajas de cilindro antes de solicitar las altas.

Cuando se trate de cambios de cilindro entre dos automotores de un titular y el trámite se realice ante un mismo Registro Seccional en forma simultánea, no se exigirá la presentación de los certificados de baja mencionados en el artículo 4º, inciso c), de esta Sección.

PARTE SEGUNDA — BAJA DE CILINDRO

Artículo 8º — Podrá solicitar la baja de cilindro:

a) El titular del dominio. En caso de condominio, en forma conjunta por todos los titulares.

b) El adquirente de un automotor, presentando en forma conjunta la Solicitud Tipo "08" totalmente completada y en condiciones de inscribir la titularidad a su nombre.

Artículo 9º — Para solicitar la baja de cilindro deberá presentarse:

a) Solicitud Tipo "04-G".

b) Título del Automotor y Cédula de Identificación del Automotor. En caso de extravío se procederá en la forma establecida en el Capítulo VIII, de este Título.

c) Si el automotor se encontrare afectado por alguna medida judicial, el oficio, orden o testimonio que autorice la baja.

d) En caso de que la capacidad de disposición. del titular del automotor se encontrare afectada por una medida judicial (v.g. inhibición, declaración de demencia, inhabilitación, etc.), orden o testimonio que autorice la baja o que otorgue facultades suficientes al curador, en su caso.

e) En caso de existir prenda sobre el automotor: conformidad del acreedor prendario en la Solicitud Tipo "04-G", con su firma certificada según lo previsto en el Título I, Capítulo V o telegrama colacionado o carta documento por el que el acreedor prendario expresa su conformidad.

Artículo 10. — A los efectos de la tramitación de las solicitudes de baja de cilindro, el Registro Seccional recibirá la documentación que se le presenta, dando cumplimiento a lo dispuesto en el Título I, Capítulo II, Sección 1ª, luego de lo cual procesará el trámite de acuerdo con lo dispuesto en el mismo Título y Capítulo citados, Sección 2ª y en especial comprobará:

a) Que se refiera al automotor inscripto.

b) Que el peticionario sea el titular del dominio según constancia del legajo y cuente con capacidad suficiente para realizar el acto, o el adquirente en condiciones de inscribir la titularidad a su nombre. En caso de condominio, que el trámite sea peticionado en forma conjunta por todos los titulares.

c) Que los datos hayan sido consignados correctamente.

Artículo 11. — Cumplidos los recaudos anteriormente señalados sin que medien observaciones, el Registro Seccional procederá a:

a) Si quien peticiona la baja de cilindro fuere el adquirente, procesar e inscribir en primer término la transferencia de dominio.

b) Anotar la baja de cilindro en la Hoja de Registro y en el Título del Automotor.

c) Expedir nueva Cédula de Identificación del Automotor.

d) Completar, firmar y sellar en el espacio reservado al efecto, cada elemento de la Solicitud Tipo.

e) Entregar al presentante el triplicado de la Solicitud Tipo, haciendo constar en el rubro "Observaciones" el nombre del titular del automotor.

f) Archivar el original de la Solicitud Tipo en el Legajo B.

g) Remitir el duplicado de la Solicitud Tipo a la Dirección Nacional, en la forma prevista en el Título I, Capítulo III, Sección 3ª.

h) En caso de que el cilindro hubiere estado prendado al momento de su alta en el dominio, comunicará la baja al Registro Seccional de la Propiedad del Automotor con competencia exclusiva sobre Maquinaria Agrícola, Vial o Industrial o de Créditos Prendarios que hubiere extendido oportunamente el certificado de existencia o no de gravamen prendario."

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SALUD PUBLICA

Disposición 2997/2004

Clausúrase el establecimiento de Medigroup S.A., sito en la Provincia de Córdoba y prohíbese el uso y comercialización de los hemosuctores fabricados por la mencionada firma.

Bs. As., 21/5/2004

VISTO el Expediente Nº 1-47-4485-04-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que como consecuencia de denuncias recibidas a través del Sistema Nacional de Tecnovigilancia y en cumplimiento de la Orden de Inspección Nº 821/03, la Dirección de Tecnología Médica realizó una inspección en el establecimiento de la firma MEDIGROUP S.A. ubicado en la calle Sarmiento Nº 1134 y 1136 1º piso, Córdoba, Provincia de Córdoba (ver fs. 29/30).

Que por otra parte a fs. 1/3 se glosa copia del acta de inspección ordenada por O.I. Nº 819/03, en el aludido establecimiento, de fecha 18 de diciembre de 2003, en el marco del expte. 1-47-9342-03-4 por medio del cual la firma MEDIGROUP S.A. solicita la modificación de estructura y ampliación de rubro para la habilitación como IMPORTADOR DE IMPLANTES QUIRURGICOS PARA TRAUMATOLOGIA.

Que en el transcurso del procedimiento se efectuaron diversas observaciones referidas al incumplimiento de las normas vigentes, y como consecuencia de ello los inspectores intervinientes informaron a MEDIGROUP S.A. que se le otorgaba un plazo de 45 días para realizar los cambios requeridos en el acta.

Que a fs. 15/16 se adjunta copia de la Disposición ANMAT Nº 7130/02 por medio de la cual se verifica la habilitación de la firma MEDIGROUP S.A. en el establecimiento de la calle Sarmiento Nº 1136 1º piso, Córdoba, Provincia de Córdoba como ELABORADORA DE HEMOSUCTORES (BOMBA EVACUADORA PARA DRENAJE DE HERIDAS).

Que 23/26 y a fs. 35 se agregan los informes producidos por la Dirección de Tecnología Médica, en los que se indica que la firma MEDIGROUP S.A. no cumple con a) el punto 3 del Anexo IV de la Res. Ex MS y AS Nº 255/94, y el punto 8.6 del Anexo técnico de la Disposición ANMAT Nº 4306/99, dado que no posee equipo de filtración y tratamiento de aire en planta, ni ningún elemento relacionado con la adecuación de ambientes de con-

taminación controlada (medidores de presión, ductos de aire, etc.) indicando que como consecuencia de ello todos los procesos previos a la esterilización de los productos se efectúan fuera de áreas de ambiente controlado, b) el artículo 9 de la Resolución MS y AS Nº 225/94, dado que no posee los libros reglamentarios rubricados por autoridad sanitaria, c) el artículo 7 punto 3 de la Resolución MS y AS Nº 225/94 y los principios Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos definidos en la Disposición ANMAT Nº 4306/99, dado que no se evidenció que la firma haya desarrollado control de calidad sistemático y con significancia estadística sobre los productos fabricados y d) parte F de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos — Disposición ANMAT Nº 191/99 en virtud de la imposibilidad de lograr una rastreabilidad de los productos con las materias primas o componentes de los mismos, debido a que no se identifica a estos últimos en el ingreso.

Que en consecuencia de todo lo reseñado la Dirección de Tecnología Médica sugiere que: se disponga la clausura de la firma como elaboradora de hemosuctores, la prohibición de comercialización y uso en todo el país de los hemosuctores (bomba evacuadora para drenaje de heridas) fabricados por MEDIGROUP S.A., el recupero del mercado de todos los hemosuctores fabricados por la firma y la instrucción del sumario sanitario a la firma involucrada.

Que desde el punto de vista procedimental, lo actuado por la Dirección de Tecnología Médica se enmarca dentro de lo autorizado por el Art. 16 de la Ley Nº 16.463, y el Art. 14 de la Res. M.S. Nº 255/94, resultando competente la ANMAT en virtud de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 art. 10 inc. q).

Que desde el punto de vista sustantivo las irregularidades constatadas configuran la presunta infracción al Art. 2 de la Ley Nº 16.463 y a los artículos 9 y 7 punto 3 de la Resolución MS y AS Nº 225/941 y el punto 3 del Anexo IV de la Resolución Nº 255/94, como así también al punto 8.6 del Anexo técnico de la Disposición ANMAT Nº 4306/99 y a los principios Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos definidos en la Disposición ANMAT Nº 4306/99 y a la parte F de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos — Disposición ANMAT Nº 191/99.

Que las medidas aconsejadas por el organismo actuante — consistentes en la clausura de la firma como elaboradora de hemosuctores—, la prohibición de comercialización y uso en todo el país de los hemosuctores (bomba evacuadora para drenaje de heridas) fabricados por MEDIGROUP S.A., el recupero de los mismos y la instrucción del sumario y sanitario a la firma involucrada, son medidas preventivas autorizadas por el Decreto Nº 1490/92 en su art. 8 inc. ñ). y que resultan razonables y proporcionadas con la presunta infracción evidenciada.

Que la Dirección de Tecnología Médica y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto Nº 197/02.

Por ello:

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS
Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo 1º — Clausúrase el establecimiento de la firma MEDIGROUP S.A. ubicado en la calle Sarmiento Nº 1134 y 1136 1º piso, Córdoba, Provincia de Córdoba, como ELABORADORA DE HEMOSUCTORES (BOMBA EVACUADORA PARA DRENAJE DE HERIDAS), por los motivos expuestos en los considerandos de la presente.

Art. 2º — Prohíbase el uso y comercialización en todo el país de los hemosuctores (bomba evacuadora para drenaje de heridas) fabricados por MEDIGROUP S.A.

Art. 3º — Instrúyase el sumario correspondiente a la firma mencionada en el artículo anterior y a quien resulte ser su Director Técnico en punto a determinar la responsabilidad que les pudiere caber por presunta infracción al Art. 2 de la Ley Nº 16.463 y a los artículos 9 y 7 punto 3 de la Resolución MS y AS Nº 225/94 y el punto 3 del Anexo IV de la Resolución Nº 255/94, como así también al punto 8.6 del Anexo técnico de la Disposición ANMAT Nº 4306/99 y a los principios Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos definidos en la Disposición ANMAT Nº 4306/99 y a la parte F de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos — Disposición ANMAT Nº 191/99.

Art. 4º — La firma MEDIGROUP S.A. deberá efectuar el inmediato retiro del mercado de sus productos hemosuctores, debiendo notificar a la Dirección de Tecnología Médica su conclusión.

Art. 5º — Regístrese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación, comuníquese a las autoridades provinciales y a las del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires. Dése copia al Departamento de Relaciones Institucionales, pase al Departamento de Sumarios a sus efectos. Cumplido, archívese. — Manuel R. Limeres.



PUBLICACIONES DE DECRETOS Y RESOLUCIONES

De acuerdo con el Decreto Nº 15.209 del 21 de noviembre de 1959, en el Boletín Oficial de la República Argentina se publicarán en forma sintetizada los actos administrativos referentes a presupuestos, licitaciones y contrataciones, órdenes de pago, movimiento de personal subalterno (civil, militar y religioso), jubilaciones, retiros y pensiones, constitución y disolución de sociedades y asociaciones y aprobación de estatutos, acciones judiciales, legítimo abono, tierras fiscales, subsidios, donaciones, multas, becas, policía sanitaria animal y vegetal y remates.

Las Resoluciones de los Ministerios y Secretarías de Estado y de las Reparticiones sólo serán publicadas en el caso de que tuvieran interés general.

NOTA: *Los actos administrativos sintetizados y los anexos no publicados pueden ser consultados en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires). Asimismo y en cumplimiento del Decreto Nº 1172 del 3 de diciembre de 2003, los anexos podrán visualizarse en forma libre y gratuita a través del sitio*

www.boletinoficial.gov.ar



SENADO DE LA NACION

Bs. As., 3/6/2004

LA SECRETARIA PARLAMENTARIA DEL H. SENADO DE LA NACION HACE SABER LOS NUEVOS DIAS Y HORAS PARA LA CELEBRACION DE LAS AUDIENCIAS PUBLICAS DISPUESTAS PARA CONSIDERAR DOS MENSAJES DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL PROPONIENDO LAS DESIGNACIONES DE LOS SIGUIENTES CIUDADANOS EN LOS CARGOS QUE SE CONSIGNAN:

a) Nombre del Aspirante: Dr. Alejandro Daniel ESMORIS (D.N.I. Nº 14.140.604).

Cargo para el que se lo propone: Juez de Cámara del Tribunal Oral en lo Criminal Federal N° 2 de La Plata, provincia de Buenos Aires.

Prórroga de Audiencia Pública:

Día: 1 de julio de 2004.

Hora: 09:00 hs.

Lugar: Salón Arturo Illia del H. Senado de la Nación, H. Yrigoyen 1849, 1er. piso —CAPITAL FEDERAL—.

b) Nombre del Aspirante: Dra. Amalina Silvia E. ASSAF
(D.N.I. Nº 13.550.655).

Cargo para el que se la propone: Juez Federal del Juzgado Federal de 1ra. Instancia de Catamarca, provincia de Catamarca.

Prórroga de Audiencia Pública:

Día: 24 de junio de 2004.

Hora: 11:00 hs.

Lugar: Salón Arturo Illia del H. Senado de la Nación, H. Yrigoyen 1849, 1er. piso —CAPITAL FEDERAL—.

LA ASISTENCIA QUEDARA SUJETA A LA CAPACIDAD DEL SALON DONDE SE CELEBRARAN LAS AUDIENCIAS. LAS ASOCIACIONES, COLEGIOS PROFESIONALES, ONG, ETC., PODRAN INSCRIBIR HASTA DOS CONCURRENTES. — Dr. JUAN HECTOR ESTRADA, Secretario Parlamentario, H. Senado de la Nación.

e. 7/6 Nº 449.617 v. 8/6/2004

SENADO DE LA NACION

Bs. As., 3/6/2004

LA SECRETARIA PARLAMENTARIA DEL H. SENADO DE LA NACION, HACE SABER EL INGRESO DE MENSAJES DEL PODER EJECUTIVO SOLICITANDO PRESTAR ACUERDO PARA LA DESIGNACION DE LOS SIGUIENTES CIUDADANOS EN LOS CARGOS QUE SE CONSIGNAN:

a) Nombre de los aspirantes y cargos para los que se los propone:

Dr. Rodolfo POCIELLO ARGERICH
(D.N.I. Nº 16.029.993)
Juez de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Criminal y Correccional de la Capital Federal (Sala V).

Dr. Luis María R. M. BUNGE CAMPOS.
(D.N.I. Nº 13.735.095)
Juez de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Criminal y Correccional de la Capital Federal (Sala VI).

Dr. Juan Esteban CICCIARO.
(D.N.I. Nº 14.430.548)
Juez de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Criminal y Correccional de la Capital Federal (Sala VII).

Dra. Graciela MEDINA.
(D.N.I. Nº 12.294.871)
Juez de la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil y Comercial Federal (Sala III).

Dr. Daniel Emilio MORIN
(D.N.I. Nº 13.800.887)
Juez de Cámara en el Tribunal Oral en lo Criminal N° 7 de la Capital Federal.

Dr. Daniel Eduardo RAFECAS
(D.N.I. Nº 18.206.915)
Juez de Cámara en el Tribunal Oral en lo Criminal N° 21 de la Capital Federal.

Dr. Diego PERES.
(D.N.I. Nº 4.414.519)
Juez de Cámara en el Tribunal Oral en lo Criminal N° 22 de la Capital Federal.

Dr. Roberto Manuel LOPEZ ARANGO.
(D.N.I. Nº 8.399.848)
Juez de Cámara del Tribunal Oral en lo Criminal Federal de Paraná, Provincia de Entre Ríos.

Dr. Héctor Fabián CORTES.
(D.N.I. Nº 16.496.033)
Juez de Cámara del Tribunal Oral en lo Criminal Federal N° 2 de Mendoza, Provincia de Mendoza.

Dra. María Carolina PANDOLFI.
(D.N.I. Nº 17.520.961)
Juez del Juzgado Federal de Primera Instancia N° 1 de Neuquén, Provincia del Neuquén.

Dr. Luis Antonio ARMELLA.
(D.N.I. Nº 20.496.485)
Juez del Juzgado Federal de Primera Instancia de Quilmes, Provincia de Buenos Aires.

b) Plazo para presentar preguntas y formular observaciones a las calidades y méritos de los aspirantes (Artículo 123 ter del Reglamento del H. Senado): desde el 9 hasta el 15 de junio de 2004.

c) Recaudos que deben cumplir las presentaciones (Artículo 123 quater del Reglamento del H. Senado):

1) Nombre, Apellido, Nacionalidad, Ocupación, Domicilio, Estado Civil y Fotocopia del DNI.

Si se presenta un funcionario público o representante de una asociación o colegio profesional, debe consignar el cargo que ocupa. Si se tratara de una persona jurídica, debe acompañar el instrumento que lo acredita.

2) Exposición fundada de las observaciones.

3) Indicación de la prueba, acompañando la documentación que tenga en su poder.

4) Todas las preguntas que propone le sean formuladas al aspirante.

d) Lugar donde se deben realizar las presentaciones: Comisión de Acuerdos, Av. Entre Ríos 181, piso 2°, departamento “D”, Capital Federal.

e) Horario: Lunes a Viernes de 10.00 a 14.00 horas.

f) Audiencia Pública:

Día: 29 de junio.

Hora: 09:00 horas.

Lugar de celebración: Salón Arturo Illia del H. Senado de la Nación. Hipólito Yrigoyen 1849, piso 1°, Capital Federal.

Plazo para inscripción a la audiencia pública: desde el 17 al 25 de junio de 2004.

Lugar de inscripción: Comisión de Acuerdos del H. Senado. Av. Entre Ríos 181, piso 2°, departamento “D”, Capital Federal, de lunes a viernes de 10 a 13 horas.

LA ASISTENCIA QUEDARA SUJETA A LA CAPACIDAD DEL SALON DONDE SE CELEBRARAN LAS AUDIENCIAS. LAS ASOCIACIONES, COLEGIOS PROFESIONALES, ONG, ETC., PODRAN INSCRIBIR HASTA DOS CONCURRENTES. — Dr. JUAN H. ESTRADA, Secretario Parlamentario, H. Senado de la Nación.

e. 7/6 Nº 449.619 v. 8/6/2004

SENADO DE LA NACION

Bs. As., 3/6/2004

LA SECRETARIA PARLAMENTARIA DEL H. SENADO DE LA NACION, HACE SABER EL INGRESO DE MENSAJES DEL PODER EJECUTIVO SOLICITANDO PRESTAR ACUERDO PARA LA DESIGNACION DE LOS SIGUIENTES CIUDADANOS EN LOS CARGOS QUE SE CONSIGNAN:

a) Nombre de los aspirantes y cargos para los que se los propone:

Dr. Beatriz Elena TORTEROLA.
(D.N.I. Nº 4.879.109)
Juez del Juzgado Federal de 1ra. Instancia de Necochea, provincia de Buenos Aires.

Dr. Eduardo Guillermo FARAH.
(D.N.I. Nº 17.856.927)
Juez del Juzgado Federal de 1ra. Instancia N° 3 de Mar del Plata, provincia de Buenos Aires.

Dra. María Cecilia ALBORES.
(D.N.I. Nº 11.265.221)
Juez del Juzgado Nacional de 1ra. Instancia en lo Civil N° 76 de la Capital Federal.

Dr. Rafael Francisco BARREIRO.
(D.N.I. Nº 12.601.514)
Juez del Juzgado Nacional de 1ra. Instancia en lo Comercial N° 18 de la Capital Federal.

Dr. Leonardo David MIÑO.
(D.N.I. Nº 18.116.503)
Defensor Auxiliar de la Defensoría General de la Nación.

Dr. Guillermo Enrique FRIELE.
(D.N.I. Nº 16.124.768)
Fiscal de la Fiscalía General ante los Tribunales Orales en lo Criminal de la Capital Federal.

Dr. Mario Roberto FRANCHI.
(D.N.I. Nº 11.584.922)
Defensor Público Oficial ante el Tribunal Oral en lo Criminal Federal de Paraná, provincia de Entre Ríos.

Dr. Fernando Omar GELVEZ.
(D.N.I. Nº 14.540.087)
Fiscal ante los Juzgados Federales de 1ra. Instancia de Rawson, Provincia del Chubut.

b) Plazo para presentar preguntas y formular observaciones a las calidades y méritos de los aspirantes (Artículo 123 ter del Reglamento del H. Senado): desde el 9 hasta el 15 de junio de 2004.

c) Recaudos que deben cumplir las presentaciones (Artículo 123 quater del Reglamento del H. Senado):

1) Nombre, Apellido, Nacionalidad, Ocupación, Domicilio, Estado Civil y Fotocopia del DNI.

Si se presenta un funcionario público o representante de una asociación o colegio profesional, debe consignar el cargo que ocupa. Si se tratara de una persona jurídica, debe acompañar el instrumento que lo acredita.

2) Exposición fundada de las observaciones.

3) Indicación de la prueba, acompañando la documentación que tenga en su poder.

4) Todas las preguntas que propone le sean formuladas al aspirante.

d) Lugar donde se deben realizar las presentaciones: Comisión de Acuerdos, Av. Entre Ríos 181, piso 2°, departamento “D”, Capital Federal.

e) Horario: Lunes a Viernes de 10.00 a 14.00 horas.

f) Audiencia Pública:

Día: 1° de julio de 2004.

Hora: 09:00 horas.

Lugar de celebración: Salón Arturo Illia del H. Senado de la Nación. Hipólito Yrigoyen 1849, piso 1°, Capital Federal.

Plazo para inscripción a la audiencia pública: desde el 17 al 25 de junio de 2004.

Lugar de inscripción: Comisión de Acuerdos del H. Senado. Av. Entre Ríos 181, piso 2°, departamento “D”, Capital Federal, de lunes a viernes de 10 a 13 horas.

LA ASISTENCIA QUEDARA SUJETA A LA CAPACIDAD DEL SALON DONDE SE CELEBRARAN LAS AUDIENCIAS. LAS ASOCIACIONES, COLEGIOS PROFESIONALES, ONG, ETC., PODRAN INSCRIBIR HASTA DOS CONCURRENTES. — Dr. JUAN H. ESTRADA, Secretario Parlamentario, H. Senado de la Nación.

e. 7/6 Nº 449.621 v. 8/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

Disposición N° 332/04 (AFIP)

Abog. María Elena RODO (Legajo Nº 90.767/10) - S/traslado de Agente Fiscal en jurisdicción de la Dirección Regional Centro.

Bs. As., 26/5/2004

VISTO las presentes actuaciones, y

CONSIDERANDO:

Que por las mismas, la Subdirección General de Operaciones Impositivas I gestiona por razones funcionales el traslado de la Agente Fiscal en jurisdicción de la Agencia Nº 43 Abogada María Elena RODO con similares funciones a la Agencia N° 47 en el ámbito de la Dirección Regional Centro.

Que ha tomado intervención la Dirección de Normas, Procedimientos y Control Judicial.

Que se cuenta con la conformidad de la Dirección General Impositiva.

Que en ejercicio de las atribuciones conferidas por el artículo 6° del Decreto N° 618 del 10 de julio de 1997, procede disponer en consecuencia.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR FEDERAL DE LA
ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS
DISPONE:

ARTICULO 1° — La Agente Fiscal en jurisdicción de la Agencia N° 43 Abogada María Elena RODO (Legajo N° 90.767/10) pasará a desempeñarse en idéntico carácter en la Agencia N° 47 de la Dirección Regional Centro de la Subdirección General de Operaciones Impositivas I.

ARTICULO 2° — Regístrese, comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Dr. ALBERTO R. ABAD, Administrador Federal.

e. 7/6 N° 449.373 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

ANEXO A

EXENCION DE INGRESO DE OBLIGACIONES IMPOSITIVAS Y DE LOS RECURSOS DE LA SEGURIDAD SOCIAL
PARA SUJETOS QUE DESARROLLAN SU PRINCIPAL ACTIVIDAD INDUSTRIAL, COMERCIAL, AGROPECUARIA, FORESTAL Y/O DE SERVICIOS
EN ZONAS DECLARADAS DE DESASTRE EN EL MARCO DE LA LEY N° 24.959
DECRETO N° 1386/01 - RESOLUCION GENERAL N° 1482

C.U.I.T.	APELLIDO Y NOMBRE, DENOMINACION Y/O RAZON SOCIAL	VIGENCIA	
		DESDE	HASTA
30-50857502-1	SUCESION DE JUAN LALOR SOCIEDAD DE HECHO	1/3/01	31/8/01
30-50857502-1	SUCESION DE JUAN LALOR SOCIEDAD DE HECHO	1/1/02	30/6/02
30-50857502-1	SUCESION DE JUAN LALOR SOCIEDAD DE HECHO	1/8/02	31/10/02
30-50857502-1	SUCESION DE JUAN LALOR SOCIEDAD DE HECHO	1/1/03	30/6/03
30-50857502-1	SUCESION DE JUAN LALOR SOCIEDAD DE HECHO	1/7/03	31/12/03
27-00705460-8	CENDOYA ANA MARIA	1/1/03	30/6/03
27-00705460-8	CENDOYA ANA MARIA	1/7/03	31/12/03
27-00705460-8	CENDOYA ANA MARIA	1/8/02	31/10/02
27-00705460-8	CENDOYA ANA MARIA	1/9/01	31/12/01
24-04206372-6	TILLI HORACIO	1/10/03	31/3/04
30-65831326-2	ESTANCIAS DEL REY S.A.	1/5/03	31/12/03

Abog. PEDRO ALBERTO JAUREGUI, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas I, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.375 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

IMPRENTAS, AUTOIMPRESORES E IMPORTADORES PROPIOS O PARA TERCEROS

RESOLUCION DE ACEPTACION SEGUN R.G. N° 100

CUIT	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION	DEPEND.	DOMICILIO FISCAL	NRO. INSCR.
			IMPRENTAS	
20173107413	GARCIA RUBEN EDGARDO	433	BELGRANO 2125 - TRELEW - CHUBUT	432075/1
20223088636	LAGGER GUSTAVO NORBERTO	858	1RO DE MAYO 1927-FRANCK -SANTA FE	857378/6
20245059214	ACOSTA SERGIO MARIANO DANIEL	138	GARIBALDI 131	137122/3
23213398849	MONTENEGRO CACERES FELIX	921	CORRIENTES N° 205 - SGO DEL ESTERO	920220/0
23219922469	OJEDA, HECTOR ARIEL	401	SUP. PALMIRA N° 799 -P.R.SAENZ PEÑA-CHACO	400124/9
30707778187	EDITORIAL EDIPACK S.H. DE G RA	433	BRASIL 375 - TRELEW - CHUBUT	432074/3

Cdor. JAIME LEONARDO MECIKOVSKY, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas II, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.376 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

IMPRENTAS, AUTOIMPRESORES E IMPORTADORES PROPIOS O PARA TERCEROS

RESOLUCION DE ACEPTACION SEGUN R.G. NRO 100

CUIT	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION	DEP.	DOMICILIO FISCAL	NRO. INSCR.
			AUTOIMPRENTERO	
30704957137	GEFCO ARGENTINA S.A.	005	AV. ALICIA M. DE JUSTO 3° OF. 306 (1107) CAPITAL FEDERAL	004308/7
			IMPRENTA	
20118757514	JAUREGUI JOSE MARIA	050	URUGUAY 691 (1015) CAPITAL FEDERAL	049161/6
30708579617	LIBRERIA COSENTINO DE VIC SH	066	SIMON DE IRIONDO 1125 VICTORIA (1644) PCIA. BS.AS.	065186/9

Abog. PEDRO ALBERTO JAUREGUI, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas I, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.377 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

RESOLUCION GENERAL N° 135

CERTIFICADOS FISCALES PARA CONTRATAR

CUIT	COD. DEPENDENCIA	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
20047561605	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0919/2004	VIDAL CARLOS ALBERTO
20051696094	129	AGENCIA SEDE 2 - MAR DEL PLAT	129/0340/2004	STUPIS NICOLAS ATANACIO
20051819781	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0910/2004	CERMELE RODOLFO LEONARDO
20051983956	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0915/2004	FERRARI LUIS ANGEL
20052537313	106	DISTRITO BOLIVAR	106/0026/2004	RODEIRO CARLOS MANUEL
20054552891	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/1004/2004	MUSSINI ENRIQUE CARLOS
20062848775	855	AGENCIA RAFAELA	855/0216/2004	ANDRETICH CARLOS ALBERTO
20067245297	602	AGENCIA LA RIOJA	602/0215/2004	GREGORIADIS JUAN DEMETRIO
20081813362	752	DISTRITO SAN RAMON DE LA NU	752/0022/2004	TIZZANI HECTOR ARTURO
20100769493	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0914/2004	RODRIGUEZ NESTOR JESUS
20105175591	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0917/2004	ROCHA HORACIO MANUEL
20109438538	114	DISTRITO CHIVILCOY	114/0058/2004	BUTTAFUOCO, SALVADOR DOMINGO
20109726010	484	DISTRITO GUALEGUAYCHU	484/0061/2004	GARCIA HORACIO HUGO
20111267791	870	AGENCIA SEDE NRO 2 - ROSARIO	870/0081/2004	CALVO, JESUS BENIGNO
20112293184	435	DISTRITO RIO GRANDE	435/0165/2004	AIMETTA JORGE GUSTAVO
20115785576	131	DISTRITO 9 DE JULIO	131/0082/2004	ARNEDO, JORGE BENITO
20127885088	134	AGENCIA PERGAMINO	134/0147/2004	PEREZ RUBEN ALFREDO
20135149323	135	DISTRITO PILAR	135/0097/2004	ALONSO GUILLERMO ANIBAL
20139429754	134	AGENCIA PERGAMINO	134/0144/2004	PIERINI RUBEN OMAR
20143860761	832	DISTRITO RIO GALLEGOS	832/0070/2004	SERANTONI DARIO
20147966556	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0918/2004	PALLAORO JORGE ALBERTO
20148694339	402	AGENCIA SEDE RESISTENCIA	402/1009/2004	SACZUK, BASILIO
20163009006	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0903/2004	BERISSO OSVALDO ADOLFO
20163871603	112	DISTRITO CHACABUCO	112/0085/2004	DIAZ, CARLOS ENRIQUE
20168750820	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0921/2004	FAVALORO GUSTAVO
20171434891	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/1005/2004	MAZZARELLO ANTONIO
20171695822	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0892/2004	GUAGNINI DALTIER ALBERTO
20175293036	351	AGENCIA CORRIENTES	351/0356/2004	SOTO FELIX ANGEL
20178889525	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/0991/2004	CRISAFULLI MARCELO SALVADOR
20206916991	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/1006/2004	RIVERO LEONARDO LUIS
20219198222	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0916/2004	RUBIANES LISANDRO ALBERTO
20225012653	126	AGENCIA LUJAN	126/0268/2004	ROBERTO FERNANDO DANIEL
20237767552	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/1001/2004	GARY CHRISTIAN SEBASTIAN
20238559619	752	DISTRITO SAN RAMON DE LA NU	752/0021/2004	CIMADEVILLA ROBERTO JOSE
20246743070	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0899/2004	LARA GUILLERMO ALEJANDRO
20262025358	134	AGENCIA PERGAMINO	134/0145/2004	MEREGALLI ELVIO OMAR
20270995684	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0912/2004	PENETTA LEONARDO FEDERICO
20931896793	126	AGENCIA LUJAN	126/0269/2004	LIGORIO DOMENICO
23031479894	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0895/2004	MARINELLI MARIA
23047441129	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0427/2004	ARCE ALBERTO GUILLERMO
23109158259	129	AGENCIA SEDE 2 - MAR DEL PLAT	129/0339/2004	SEMPLICI CARLOS OSVALDO
23119943159	402	AGENCIA SEDE RESISTENCIA	402/1006/2004	LECCE, EDUARDO PEDRO
23141087924	129	AGENCIA SEDE 2 - MAR DEL PLAT	129/0342/2004	ETCHEVERRY SUSANA BEATRIZ
23152363699	402	AGENCIA SEDE RESISTENCIA	402/1007/2004	SCAVO, GENARO
27032874903	131	DISTRITO 9 DE JULIO	131/0083/2004	VUOTTO, ELIDA MARTHA
27042330537	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0894/2004	VARALLO SUSANA AIDE
27045652128	112	DISTRITO CHACABUCO	112/0086/2004	MANZELLI, GLADYS
27057872530	106	DISTRITO BOLIVAR	106/0025/2004	CISNEROS MABEL ELENA
27104553821	571	DISTRITO GRAL. PICO	571/0132/2004	REVELLI LILIANA DELIA
27106471733	571	DISTRITO GRAL. PICO	571/0131/2004	MORAN RAMONA AMELIA
27122793759	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0435/2004	LIA PATRICIA MONICA
27134458246	571	DISTRITO GRAL. PICO	571/0130/2004	BARBEITO MARIA ISABEL
27141136300	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1420/2004	ARROYO CLAUDIA MARIA
27179047913	144	AGENCIA ZARATE	144/0209/2004	FARIAS MONICA MARIA
27209836004	145	DISTRITO GRAL. MADARIAGA	145/0066/2004	PAVANO SANDRA VALERIA
27238294806	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0922/2004	TAGLIANETTI VALERIA
30500852379	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0437/2004	FAVA HNOS S.A.
30506483197	921	AGENCIA SANT. DEL ESTERO	921/0425/2004	SEGUNDO BOLZON EMP. CON. SRL
30507785316	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/0998/2004	GUALDESI HERMANOS SRL
30516645543	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0909/2004	ELEPRINT SACICFI
30518390933	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0905/2004	I C F S.A.
30543550023	870	AGENCIA SEDE NRO 2 - ROSARIO	870/0080/2004	EDGAR A.CIRIBE S.A.
30546401517	485	AGENCIA SEDE PARANA	485/0465/2004	ZENIT TRANSPORTE S.R.L.
30546430754	272	AGENCIA SEDE NRO 1 - CORDOBA	272/0587/2004	EL PORVENIR S.R.L
30572258560	531	AGENCIA FORMOSA	531/0126/2004	PILAGA CONSTRUCCIONES S.A.
30572329573	751	AGENCIA SALTA	751/0278/2004	MEI OBRAS Y SERVICIOS S.R.L.
30584594655	801	AGENCIA SAN LUIS	801/0237/2004	LANIN SAN LUIS SOCIED. ANONIMA
30590424338	572	AGENCIA SANTA ROSA	572/0324/2004	ILKA CONSTRUCCIONES SRL
30595554388	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0434/2004	TERMOATLANTICA S.A
30598783558	270	AGENCIA SEDE NRO 2 - CORDOBA	270/0374/2004	BOETTO Y BUTTIGLIENGO S.A.
30598859821	681	AGENCIA POSADAS	681/1227/2004	CURTI RAMOS ING CIVILES SRL
30601271903	856	DISTRITO RECONQUISTA	856/0128/2004	PROYECCION ELECTROLUZ S.R.L.
30604669940	751	AGENCIA SALTA	751/0280/2004	MERPE S R L
30606267963	279	AGENCIA SEDE RIO CUARTO	279/0252/2004	CONAR SOCIEDAD ANONIMA
30610258448	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0428/2004	ALISUR S.A
30610809991	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0913/2004	BRIALES S.A.
30611863523	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/1000/2004	VIGILAN SRL
30612481152	801	AGENCIA SAN LUIS	801/0235/2004	DISSAN S.R.L.
30621244414	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0431/2004	ALFA SEGURIDAD S.R.L
30626678900	721	AGENCIA GRAL. ROCA	721/0235/2004	ZIGMA SOCIEDAD ANONIMA
30628871864	703	AGENCIA SEDE NEUQUEN	703/0545/2004	HORMIQUEN SA
30633208243	485	AGENCIA SEDE PARANA	485/0455/2004	L.A.E.R. S.E. (LINEAS AEREAS ER
30638043315	751	AGENCIA SALTA	751/0281/2004	INGENIERO MEDINA SA

CUIT	COD. DEPENDENCIA	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
30639620480	351	AGENCIA CORRIENTES	351/0354/2004	BRAMAQ S.R.L.
30640851518	751	AGENCIA SALTA	751/0277/2004	JC SEGURA CONSTRUCCIONES S.A.
30641665556	602	AGENCIA LA RIOJA	602/0214/2004	CAUCE S.R.L.
30643031414	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0900/2004	CLYS S.R.L.
30644116863	751	AGENCIA SALTA	751/0283/2004	BETON S.R.L.
30650402126	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1405/2004	SUPLEMENTOS MEDICOS S.R.L.
30657091533	104	AGENCIA SEDE BAHIA BLANCA	104/0999/2004	PENDAS GUILLERMO Y MANUEL S H
30672663829	703	AGENCIA SEDE NEUQUEN	703/0544/2004	PROA SRL
30676780048	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0429/2004	MEDINILLA SEGUR. PRIVADA SRL
30681068070	485	AGENCIA SEDE PARANA	485/0467/2004	ASOC.COOP.ESC.E.Nø9 S.FCO.ASIS
30682008446	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1388/2004	GAYTAN Y ASOCIADOS S.R.L.
30685196383	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0432/2004	ORLANDO ORFEI E HIJOS S.A.
30687939391	351	AGENCIA CORRIENTES	351/0355/2004	PARRILLA EL MOLINO S.R.L.
30689956706	129	AGENCIA SEDE 2 - MAR DEL PLAT	129/0341/2004	ANSWER SRL
30689989213	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0433/2004	EXCELLENCE EN SECURITE S.A.
30690008188	129	AGENCIA SEDE 2 - MAR DEL PLAT	129/0338/2004	NATUSUR SA
30691928582	771	AGENCIA SAN JUAN	771/0518/2004	ING CESAR BORREGO S. R. L.
30692391574	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1386/2004	MICRONORTE POSTAL S.R.L.
30693997921	801	AGENCIA SAN LUIS	801/0236/2004	CORREO REGIONAL SRL
30698643796	132	DISTRITO OLAVARRIA	132/0112/2004	OLAVARRIA VELCON SRL
30699793724	921	AGENCIA SANT. DEL ESTERO	921/0424/2004	INGECON S.R.L.
30700742535	771	AGENCIA SAN JUAN	771/0517/2004	COPISA S. R. L.
30702222326	602	AGENCIA LA RIOJA	602/0216/2004	IKON OFFICE SOLUTIONS ARG. S.A.
30707138781	431	AGENCIA COM. RIVADAVIA	431/0020/2004	DUBROVNIK SRL
30707502637	751	AGENCIA SALTA	751/0282/2004	COOP TRAB CONST PARALELA VIAL
30707507027	279	AGENCIA SEDE RIO CUARTO	279/0256/2004	GARCIA SOLER F., HILDMANN A.Y B
30707516247	703	AGENCIA SEDE NEUQUEN	703/0546/2004	MARGA CONSTRUCTORA SA
30707524622	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0911/2004	ARGUAY EQUIPAMIENTOS S.A.
30707718044	114	DISTRITO CHIVILCOY	114/0059/2004	EURO PLAST S.A.
30707753753	942	AGENCIA SEDE TUCUMAN	942/0451/2004	RED POSTAL S.R.L.
30707755993	121	AGENCIA SEDE 1 LA PLATA	121/0896/2004	MARINELLI VARALLO Y CIA SOC. C
30707885900	279	AGENCIA SEDE RIO CUARTO	279/0254/2004	SEMIUSUR SOC.DE ECONOMIA MIXTA
30708018917	279	AGENCIA SEDE RIO CUARTO	279/0253/2004	CERVETTO REFRIGERACION S.R.L.
30708123036	270	AGENCIA SEDE NRO 2 - CORDOBA	270/0373/2004	RED DE FRANQUICIAS S.R.L.
30708212659	279	AGENCIA SEDE RIO CUARTO	279/0255/2004	SILMAG SOCIEDAD ANONIMA
30708232404	402	AGENCIA SEDE RESISTENCIA	402/1008/2004	CONST.Y DRAG.GENARO SCAVO SA
30708337664	771	AGENCIA SAN JUAN	771/0520/2004	NIVEL CONSTRUCCIONES S. R. L.
30708366915	751	AGENCIA SALTA	751/0279/2004	NECMA S.R.L.
30708481544	127	AGENCIA SEDE 1 MAR DEL PLATA	127/0430/2004	LEMUR S.A.
30708510994	120	AGENCIA SEDE 2 - LA PLATA	120/0920/2004	VARI S.R.L.
30708665432	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1419/2004	GALLUCCIO REPUESTO FIDEICOMISO
30708667095	832	DISTRITO RIO GALLEGOS	832/0071/2004	GOTTI SA ESUCO SA JCR SA UTE
30708729287	531	AGENCIA FORMOSA	531/0127/2004	CONSTRUGRAL S.R.L.
33558672639	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1423/2004	ATILIO D.BETELLA Y CIA S.R.L.
33642725209	272	AGENCIA SEDE NRO 1 - CORDOBA	272/0586/2004	DAP S.A
33673079739	751	AGENCIA SALTA	751/0284/2004	CONSTRUCTORA NORTE S.R.L.
33708182279	858	AGENCIA SEDE SANTA FE	858/1415/2004	ASFALTOS TRINIDAD S.A.

Cdor. JAIME LEONARDO MECIKOVSKY, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas II, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.378 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

RESOLUCION GENERAL NRO 135

CERTIFICADOS FISCALES PARA CONTRATAR

CUIT	COD. DEP.	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
20042977226	006	AGENCIA NRO 6	006/1629/2004	HERNANDEZ RAIMUNDO JORGE
20043667077	064	AGENCIA NRO 64	064/0702/2004	SORIA CARLOS ALBERTO
20045628192	066	AGENCIA NRO 66	066/0648/2004	MENDEZ FRANCISCO OSVALDO
20048377077	012	AGENCIA NRO 12	012/1569/2004	GARBARINI JOSE CARLOS
20048694307	014	AGENCIA NRO 14	014/0485/2004	GRILLO TEDDI SANTIAGO
20073815178	041	AGENCIA NRO 41	041/1236/2004	RODRIGUEZ ANGEL HUGO
20076276170	015	AGENCIA NRO 15	015/1309/2004	GARCIA ROBERTO OSCAR
20076408999	100	AGENCIA NRO 100	100/1377/2004	MEMMO FRANCISCO JOSE
20077555219	063	AGENCIA NRO 63	063/0913/2004	ROM ROBERTO
20077797433	014	AGENCIA NRO 14	014/0484/2004	ZANIER MARIO
20082082469	043	AGENCIA NRO 43	043/2449/2004	GAUNA, HECTOR OSCAR
20084829693	012	AGENCIA NRO 12	012/1568/2004	FLORES RICARDO ERNESTO
20085280172	014	AGENCIA NRO 14	014/0482/2004	GRIMOLDI NESTOR JORGE
20100777593	100	AGENCIA NRO 100	100/1373/2004	GONZALEZ JOSE LUIS
20100923816	014	AGENCIA NRO 14	014/0483/2004	ATTANASIO LUIS FRANCISCO
20103602204	014	AGENCIA NRO 14	014/0477/2004	ALESSANDRELLO ROSARIO ADOLFO
20109324478	100	AGENCIA NRO 100	100/1378/2004	OTERO EDGARDO RUDECINDO
20112528319	014	AGENCIA NRO 14	014/0480/2004	FREIRE JOSE MANUEL
20122705758	012	AGENCIA NRO 12	012/1571/2004	SOLARI NELSON ROLANDO
20127802026	007	AGENCIA NRO 7	007/1101/2004	CASTELLANI, GUSTAVO ADOLFO
20129899914	014	AGENCIA NRO 14	014/0476/2004	MOUSSA ZEIN ALEJANDRO
20131334363	014	AGENCIA NRO 14	014/0479/2004	TORRECILLAS CARLOS JOSE
20134646315	043	AGENCIA NRO 43	043/2452/2004	LOPEZ, GUILLERMO MARIO
20135292185	011	AGENCIA NRO 11	011/1262/2004	LAURIENTE ALEJANDRO
20143697291	047	AGENCIA NRO 47	047/1588/2004	MARTINEZ FELIPE RICARDO
20144775342	015	AGENCIA NRO 15	015/1323/2004	CUSANO NESTOR OSCAR
20146115587	051	AGENCIA NRO 51	051/0999/2004	PIRILLO JOSE
20146730370	004	AGENCIA NRO 4	004/1598/2004	GALLARDO OMAR ENRIQUE
20160980843	043	AGENCIA NRO 43	043/2465/2004	GOLET, JULIO OSCAR
20169673099	015	AGENCIA NRO 15	015/1277/2004	IGLESIAS MARCELO LUIS
20170360614	054	AGENCIA NRO 54	054/1439/2004	FERNANDEZ MARIO ADOLFO
20177109909	100	AGENCIA NRO 100	100/1352/2004	POLACH OSVALDO RUBEN
20180440918	015	AGENCIA NRO 15	015/1297/2004	BUSATTO CLAUDIO EZEQUIEL
20183742540	054	AGENCIA NRO 54	054/1449/2004	PANELLA JORGE ALBERTO
20206206633	015	AGENCIA NRO 15	015/1322/2004	DADONE MARCELO BENITO
20209126479	004	AGENCIA NRO 4	004/1583/2004	CRUCES NORBERTO ANTONIO
20214772605	008	AGENCIA NRO 8	008/2974/2004	TOSO HUGO GABRIEL
20259269637	012	AGENCIA NRO 12	012/1564/2004	MOPS JAVIER ESTEBAN
20260346394	054	AGENCIA NRO 54	054/1427/2004	TRASSORRAS OMAR CLAUDIO
20277800625	064	AGENCIA NRO 64	064/0697/2004	CABRERA ESTEBAN ANDRES
20936682252	054	AGENCIA NRO 54	054/1445/2004	FERRIGNO VICENTE
23043750429	043	AGENCIA NRO 43	043/2456/2004	PARISI, LEONARDO
23044330229	006	AGENCIA NRO 6	006/1631/2004	LUNA PEDRO JOSE

CUIT	COD. DEP.	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
23083184779	016	AGENCIA NRO 16	016/2209/2004	LOZANO JOSE ARNALDO
23165330579	012	AGENCIA NRO 12	012/1565/2004	CORRAL RUBEN ESTEBAN
27007054063	014	AGENCIA NRO 14	014/0481/2004	FONSECA JULIA INES
27042821603	064	AGENCIA NRO 64	064/0708/2004	RIVERO ANA MARIA MIRTA
27048689375	007	AGENCIA NRO 7	007/1107/2004	LOPEZ FERNANDEZ, SUSANA B. I.
27055918320	100	AGENCIA NRO 100	100/1359/2004	PAMBOUKDJIAN ANA MARIA
27056901510	064	AGENCIA NRO 64	064/0706/2004	PATRONI ZULEMA DORA
27062142877	054	AGENCIA NRO 54	054/1425/2004	SANCHEZ FRANCISCA
27062213774	041	AGENCIA NRO 41	041/1235/2004	CARDIN MARIA CECILIA
27123191272	054	AGENCIA NRO 54	054/1444/2004	IMPEMBA STELLA MARIS
27123357499	012	AGENCIA NRO 12	012/1566/2004	GUBERTI RAQUEL BEATRIZ
27125010712	014	AGENCIA NRO 14	014/0475/2004	CAMUSSO ARACELI ELENA
27126289745	054	AGENCIA NRO 54	054/1448/2004	TRINGOLO LILIANA
27147150801	064	AGENCIA NRO 64	064/0678/2004	ESCUDERO CLAUDIA INES
27152609502	014	AGENCIA NRO 14	014/0478/2004	GRAMMATICO MATTIA
27160507581	054	AGENCIA NRO 54	054/1424/2004	GOTLIO RUTH
27173219348	100	AGENCIA NRO 100	100/1360/2004	MONTECUCCO SANDRA GRACIELA
27214525254	064	AGENCIA NRO 64	064/0692/2004	CHERUBIN CLAUDIA ALEJANDRA
27214707336	004	AGENCIA NRO 4	004/1577/2004	DOMINGUEZ MARIA VERONICA
27227843921	016	AGENCIA NRO 16	016/2208/2004	ESSWEIN MARIA VALERIA
27288616715	015	AGENCIA NRO 15	015/1336/2004	MACCARONE NATALIA CECILIA
30501152826	001	AGENCIA NRO 1	001/1727/2004	LABORATORIO RICHMOND SACIF
30501697083	064	AGENCIA NRO 64	064/0699/2004	H F GRANT Y CIA SA DE CONSTRUC
30503524410	010	AGENCIA NRO 10	010/1967/2004	CODI S.A.
30503667106	049	AGENCIA NRO 49	049/1254/2004	SYCIC S.A.C.I.
30504964996	015	AGENCIA NRO 15	015/1299/2004	AUTOBAT SA COM E IND
30515838399	043	AGENCIA NRO 43	043/2457/2004	TALLERES CARMONA S.A.
30516126694	043	AGENCIA NRO 43	043/2440/2004	BARRACA ACHER ARGENTINA S.R.L.
30516693998	008	AGENCIA NRO 8	008/2940/2004	ESIN CONSULTORA S.A.
30516869107	006	AGENCIA NRO 6	006/1633/2004	CASA MILLER S.R.L.
30520695180	001	AGENCIA NRO 1	001/1728/2004	XIDEN SACI
30526008835	050	AGENCIA NRO 50	050/2126/2004	CASA OTTO HESS S,A,
30527266684	051	AGENCIA NRO 51	051/0997/2004	CHACOFI S.A.C.I.F.I.
30532018702	043	AGENCIA NRO 43	043/2443/2004	ALENCO S.A.I.C.
30539062634	011	AGENCIA NRO 11	011/1263/2004	LEXIS-NEXIS ARGENTINA S.A.
30539160113	009	AGENCIA NRO 9	009/0932/2004	HOTELERA AMERICANA S.A.
30540041403	049	AGENCIA NRO 49	049/1260/2004	DUN Y BRADSTREET S.A.
30546350947	051	AGENCIA NRO 51	051/0998/2004	TRANSPORTE ESCALADA S.A.DE T.
30548105583	001	AGENCIA NRO 1	001/1726/2004	WASSERBERG SOC A COM IND F E I
30556654855	004	AGENCIA NRO 4	004/1580/2004	TRANSPORTES RIO GRANDE SACIF
30557457018	050	AGENCIA NRO 50	050/2105/2004	ALBERTO Y VICENTE S.R.L.
30558971505	015	AGENCIA NRO 15	015/1306/2004	PYCEM S R L
30569636945	006	AGENCIA NRO 6	006/1626/2004	EKON EMPRESA DE COMUNICACIONES
30569766253	015	AGENCIA NRO 15	015/1293/2004	INGENIERIA GASTRONOMICA S A
30570121738	049	AGENCIA NRO 49	049/1259/2004	ESTUDIOS Y PROYECTOS S.R.L.
30573189813	015	AGENCIA NRO 15	015/1324/2004	SUPER ESTANT S R L
30574868730	011	AGENCIA NRO 11	011/1264/2004	A Z EDITORA S.A.
30575685222	047	AGENCIA NRO 47	047/1590/2004	TOSALCO S.A.
30578760098	047	AGENCIA NRO 47	047/1578/2004	EQA S.A.I.C.
30579260633	005	AGENCIA NRO 5	005/3128/2004	ELECTRO SEA SRL
30582430663	066	AGENCIA NRO 66	066/0660/2004	CONSTRUCTORA PANAMERICANA S.A.
30584878068	047	AGENCIA NRO 47	047/1595/2004	VIAL TAMBORINI S.A.
30585308699	049	AGENCIA NRO 49	049/1258/2004	REOPEN S.A.
30594682196	043	AGENCIA NRO 43	043/2438/2004	JORFRA S.R.L.
30596573254	100	AGENCIA NRO 100	100/1351/2004	THORSA SOCIEDAD ANONIMA
30599944822	012	AGENCIA NRO 12	012/1570/2004	INST.DE PSICOPAT. DEL SUR SRL
30609729747	063	AGENCIA NRO 63	063/0912/2004	CARBE S.A.
30610599482	015	AGENCIA NRO 15	015/1316/2004	JORGE L REBAGLIATI E HIJOS SRL
30612490194	009	AGENCIA NRO 9	009/0933/2004	INTELECTRIC S.A.
30615109351	005	AGENCIA NRO 5	005/3121/2004	SERVICIO DE FRIO SRL
30616965634	009	AGENCIA NRO 9	009/0931/2004	TALLERES ARMAS LIVIANAS ARG SA
30619453685	010	AGENCIA NRO 10	010/1966/2004	INTERMACO S.R.L.
30619970930	009	AGENCIA NRO 9	009/0929/2004	COOP. TRAB SEG.INTEGRAL LTDA
30622050982	049	AGENCIA NRO 49	049/1256/2004	EMP CONS TREVISIOL HNOS S.A.
30625378210	005	AGENCIA NRO 5	005/3120/2004	GRUPO EDITORIAL PLANETA SAIC
30625433327	064	AGENCIA NRO 64	064/0703/2004	Q R S ELECTRONICA SRL
30627076173	001	AGENCIA NRO 1	001/1729/2004	TRO PAK SA
30629145458	016	AGENCIA NRO 16	016/2204/2004	TRANSPORTES ADER S.A.
30630648986	004	AGENCIA NRO 4	004/1594/2004	EUROMETAL SRL
30630752295	007	AGENCIA NRO 7	007/1104/2004	LA CAJA SEGUROS DE RETIRO S.A.
30632175686	008	AGENCIA NRO 8	008/2975/2004	PIXEL S.R.L.
30639277115	005	AGENCIA NRO 5	005/3129/2004	BIODIAGNOSTICO S.A.
30640784705	007	AGENCIA NRO 7	007/1103/2004	EKHOSON S.A.
30642661562	004	AGENCIA NRO 4	004/1591/2004	PHARMOS SA
30642736465	005	AGENCIA NRO 5	005/3111/2004	DISTRIBUIDORA ELITE SRL
30643097121	010	AGENCIA NRO 10	010/1965/2004	GEMINIS COMPUTER S.A
30643663445	006	AGENCIA NRO 6	006/1623/2004	PRODUCTOS QUIMICOS MAGIAR SA
30643786792	009	AGENCIA NRO 9	009/0930/2004	RAN INGENIERIA DE SISTEMAS SRL
30645928829	008	AGENCIA NRO 8	008/2976/2004	TECSPRAY S.R.L.
30646343158	066	AGENCIA NRO 66	066/0657/2004	CRONIMO S.A.
30649762860	049	AGENCIA NRO 49	049/1261/2004	MAXICOR S.R.L.
30650833380	016	AGENCIA NRO 16	016/2206/2004	CONSTRUCCIONES INGEVIAL S A
30654457340	047	AGENCIA NRO 47	047/1593/2004	HIGROTERMICA S.R.L.
30658599883	006	AGENCIA NRO 6	006/1627/2004	CM S.A.
30660663270	012	AGENCIA NRO 12	012/1567/2004	MICROFILTER S.A.
30661361545	054	AGENCIA NRO 54	054/1426/2004	WYSYWING CONSTRUCCIONES SRL
30661498575	005	AGENCIA NRO 5	005/3126/2004	ORTOPEDIA GULLONE SRL
30661728597	007	AGENCIA NRO 7	007/1105/2004	LABORATORIO KAMPEL MARTIAN SA
30662049618	005	AGENCIA NRO 5	005/3127/2004	R D POSTAL SOCIEDAD ANONIMA
30663889512	016	AGENCIA NRO 16	016/2205/2004	CUATRO DOS SERV. INTEGRALES SA
30679136530	043	AGENCIA NRO 43	043/2441/2004	AIDIN S.R.L.
30679453005	043	AGENCIA NRO 43	043/2447/2004	MOGAPOL S.A.
30680329008	047	AGENCIA NRO 47	047/1598/2004	BYMED S.R.L.
30682663509	006	AGENCIA NRO 6	006/1628/2004	PIERRADE S.A.
30685816624	016	AGENCIA NRO 16	016/2210/2004	INTER LIFE S R L
30687256480	008	AGENCIA NRO 8	008/2907/2004	ECOLOGIA URBANA S.R.L.
30687325415	050	AGENCIA NRO 50	050/2123/2004	TESAM ARGENTINA S.A.
30690417479	054	AGENCIA NRO 54	054/1432/2004	TOPWEST SA
30691660628	051	AGENCIA NRO 51	051/1000/2004	SEPEYCO S R L
30696069863	043	AGENCIA NRO 43	043/2462/2004	RAYCE S.R.L.
30696256574	015	AGENCIA NRO 15	015/1311/2004	CREI S R L

CUIT	COD. DEP.	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
30696394217	008	AGENCIA NRO 8	008/2959/2004	CONSTRUMEX SOCIEDAD ANONIMA
30700886839	050	AGENCIA NRO 50	050/2122/2004	DIEBOLD ARGENTINA S.A.
30701740838	015	AGENCIA NRO 15	015/1328/2004	AV DISTRIBUCIONES SRL
30703451310	054	AGENCIA NRO 54	054/1437/2004	AGROCENTRAL S R L
30704739067	009	AGENCIA NRO 9	009/0934/2004	MASTERAUDIO S.A.
30707008977	006	AGENCIA NRO 6	006/1624/2004	SAFETY INTERNATIONAL S.A.
30707036288	004	AGENCIA NRO 4	004/1567/2004	PODIUM SA
30707046895	054	AGENCIA NRO 54	054/1429/2004	LABORATORIOS GASANA S R L
30707120408	050	AGENCIA NRO 50	050/2133/2004	CASA GOÑI S.R.L.
30707135669	006	AGENCIA NRO 6	006/1630/2004	SOUNDCORP S.R.L.
30707142851	047	AGENCIA NRO 47	047/1579/2004	DROGUERIA FARMATEC S.A.
30707425624	005	AGENCIA NRO 5	005/3119/2004	HEMOMEDICA SRL
30707491201	047	AGENCIA NRO 47	047/1592/2004	ASCENSORES ZITO S.R.L.
30707630139	043	AGENCIA NRO 43	043/2458/2004	HITTEC MEDICAL S.A.
30707661891	004	AGENCIA NRO 4	004/1584/2004	COVIMAQ S.A.
30707697012	005	AGENCIA NRO 5	005/3105/2004	EDICIONES SM SA
30707778934	043	AGENCIA NRO 43	043/2448/2004	DISTRIBUIDORA MARTOMAS S.R.L.
30707847278	066	AGENCIA NRO 66	066/0661/2004	AYRES SUD SRL
30707856943	011	AGENCIA NRO 11	011/1265/2004	GLOBAL TELECOMMUNICATIONS S SA
30707922296	008	AGENCIA NRO 8	008/2920/2004	MTL SOCIEDAD ANONIMA
30707960457	041	AGENCIA NRO 41	041/1237/2004	OIKOSS S.A.
30707966684	050	AGENCIA NRO 50	050/2113/2004	SOC. ANONIMA DE MENSAJERIA SA
30707986359	015	AGENCIA NRO 15	015/1312/2004	CASA BEATO SA
30708052643	001	AGENCIA NRO 1	001/1725/2004	AEBAL S.R.L.
30708122757	047	AGENCIA NRO 47	047/1573/2004	FRIGORIFICO MANECA S.A.
30708145331	006	AGENCIA NRO 6	006/1634/2004	ELE BO S.R.L.
30708151838	005	AGENCIA NRO 5	005/3117/2004	IALPAN SOCIEDAD COLECTIVA
30708197196	015	AGENCIA NRO 15	015/1281/2004	"GROUP TIME SRL"
30708233133	006	AGENCIA NRO 6	006/1625/2004	ALAS DE AGUILA S.A.
30708378018	006	AGENCIA NRO 6	006/1632/2004	NUTRICIONAL ARGENTINA S.R.L.
30708409789	041	AGENCIA NRO 41	041/1238/2004	SAN FRANCISCO FARMA SA
30708570059	008	AGENCIA NRO 8	008/2971/2004	JAIME LANDE & ASOC S.A. FRANK
30708653639	004	AGENCIA NRO 4	004/1596/2004	BO&WAR S.A.
30708725397	011	AGENCIA NRO 11	011/1266/2004	TECMA S.R.L. RIVA S.A. U.T.E.
30708761504	047	AGENCIA NRO 47	047/1583/2004	FINCA NOYA S.A.
33544455279	016	AGENCIA NRO 16	016/2211/2004	QUETZAL ESTERILIZACION S.A.
33626346389	007	AGENCIA NRO 7	007/1102/2004	DATAWAVES S.A.
33686516429	007	AGENCIA NRO 7	007/1106/2004	DEALER MEDICA S.R.L.
33708105479	016	AGENCIA NRO 16	016/2207/2004	REDFARM S.A.
33708320329	008	AGENCIA NRO 8	008/2972/2004	AVIODINAMICA S.R.L.
33708358199	047	AGENCIA NRO 47	047/1577/2004	SERVICE APPLIANCE S.A.
33708528809	050	AGENCIA NRO 50	050/2098/2004	I-FLOW S.A.

Abog. PEDRO ALBERTO JAUREGUI, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas I, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.379 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

ADMINISTRACION FEDERAL DE INGRESOS PUBLICOS

RESOLUCION GENERAL N° 135

CERTIFICADOS FISCALES PARA CONTRATAR

CUIT	COD. DEPENDENCIA	DENOMINACION	CERTIFICADO	NOMBRE Y APELLIDO O DENOMINACION
30500265481	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0193/2004	CICCONE CALCOGRAFICA S.A.
30500571485	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0204/2004	LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.
30501317019	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0136/2004	SIDUS S.A.
30517130032	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0228/2004	GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.
30573518477	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0210/2004	SADMITEC S.A.
30641867000	020	SUBDIR. GRAL. DE OPERACIONES IMPOSITIVAS III	020/0194/2004	INTERMAR BINGOS S.A.

Cont. Púb. JUAN CARLOS SANTOS, Subdirector General, Subdirección Gral. de Operaciones Impositivas III, Dirección General Impositiva.

e. 7/6 N° 449.380 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION

SECRETARIA DE AGRICULTURA, GANADERIA, PESCA Y ALIMENTOS

INSTITUTO NACIONAL DE SEMILLAS

En cumplimiento del artículo 32 del Decreto N° 2183/91, se comunica a terceros interesados la solicitud de inscripción en el Registro Nacional de la Propiedad de Cultivares, de la creación fitogenética de soja (Glycine max (L.)Merr.) de nombre **N49R**, obtenida por Relmó S.A.

Solicitante: Relmó S.A.

Representante legal: Ing. Agr. Julio S. Ferrarotti.

Patrocinante: Ing. Agr. Julio Silvio Ricardo Ferrarotti.

Fundamentación de novedad: N49R, es una variedad transgénica porque contiene el gen CP4 EPSPS que le confiere tolerancia al herbicida glifosato. Se asemeja por ciclo a la variedad ADM 4800, diferenciándose en que N49R posee flores de color blanco mientras que en ADM 4800 son de color púrpura.

Fecha de verificación de estabilidad: Campaña 2000/2001.

Se recibirán las impugnaciones que se presenten dentro de los TREINTA (30) días de aparecido este aviso.

Ing. Agr. MARCELO DANIEL LABARTA, Director de Registro de Variedades, Instituto Nacional de Semillas (INASE).

e. 7/6 N° 15.441 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE PLANIFICACION FEDERAL, INVERSION PUBLICA Y SERVICIOS

SUBSECRETARIA DE COMBUSTIBLES

Disposición N° 36/2004

Bs. As., 1/6/2004

VISTO el Expediente N° S01:0248156/2003 del Registro del MINISTERIO DE PLANIFICACION FEDERAL, INVERSION PUBLICA Y SERVICIOS, y

CONSIDERANDO:

Que las empresas COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA y ALIANZA PETROLERA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA son titulares del Permiso de Exploración de Hidrocarburos sobre el Area CGSJ XVI, XVII y XVIII (CUENCA DEL GOLFO SAN JORGE XVI, XVII y XVIII), Provincia de SANTA CRUZ, de acuerdo con lo dispuesto en las Decisiones Administrativas N° 514 del 19 de octubre de 1998 y N° 57 del 28 de agosto de 2003.

Que COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA, en su doble carácter de Operador y co-titular de dicho Permiso, solicita a fojas 1/7, 158 y 167/168 la constitución de una servidumbre minera sobre CINCO (5) inmuebles particulares a efectos de poder acceder a sus operaciones en el "BLOQUE XVI" correspondiente al Area citada.

Que para ello, el permisionario debe recorrer un camino existente que se inicia en el kilómetro 1.873 de la Ruta Nacional N° 3 y que tiene una extensión de CUARENTA Y TRES KILOMETROS CON DOSCIENTOS SESENTA METROS (43,260 km.) hasta el ingreso al mencionado BLOQUE XVI, de acuerdo con el plano de afectación de fs. 171/172.

Que de las constancias obrantes en autos, surge que dicho tránsito ha sido impedido en diversas oportunidades por el propietario superficiario de uno de los inmuebles que es atravesado por el referido camino, lo que ha dado lugar a diversas acciones judiciales iniciadas por el permisionario en el mes de noviembre de 2001 y que a la fecha continúan, atento el carácter contradictorio de dichos procesos.

Que el Artículo 66 primer párrafo de la Ley N° 17.319, otorga a los permisionarios y concesionarios de hidrocarburos los derechos de servidumbre emergentes de los Artículos 146 y siguientes del Código de Minería (t.o. Decreto N° 456 del 21 de mayo de 1997).

Que la servidumbre minera cuya constitución solicita COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA, encuadra dentro de las prescriptas en las referidas normas del Código de Minería, y la ocupación de los respectivos inmuebles se encuentra técnicamente justificada por estar directamente relacionada con la operación del Area CGSJ XVI, XVII y XVIII, de acuerdo con lo informado a fs. 207/208.

Que el Artículo 66 tercer párrafo de la Ley N° 17.319 establece en forma expresa que la oposición del propietario a la ocupación misma o su falta de acuerdo con las indemnizaciones fijadas, en ningún caso será causa suficiente para suspender o impedir los trabajos autorizados, siempre que el concesionario afiance satisfactoriamente los eventuales perjuicios.

Que COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA ha afianzado satisfactoriamente los eventuales perjuicios que se causen a raíz de dicha ocupación mediante la presentación de caución juratoria, sin perjuicio de las contra cautelas que haya constituido en los trámites judiciales abiertos, dando así cumplimiento a lo establecido en las norma legal mencionada en el considerando anterior.

Que se han cumplido los demás requisitos necesarios para la constitución de la servidumbre minera solicitada, por lo que procede otorgar la misma con carácter previo, de conformidad con lo establecido en el Artículo 153 de Código de Minería (t.o. Decreto N° 456 del 21 de mayo de 1997).

Que la DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS del MINISTERIO DE ECONOMIA Y PRODUCCION ha tomado la intervención que le compete de conformidad con lo establecido en el Artículo 9° del Decreto N° 1142 del 26 de noviembre de 2003.

Que el presente acto se dicta en uso de las facultades emergentes de lo dispuesto en los Artículos 66, segundo párrafo, y 97 de la Ley N° 17.319, y en el Artículo 2° de la Resolución N° 173 del 24 de noviembre de 1997 de la SECRETARIA DE ENERGIA.

Por ello,

EL SUSBSECRETARIO
DE COMBUSTIBLES
DISPONE:

ARTICULO 1° — Constituir servidumbre minera previa de ocupación y de paso a favor de COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA y ALIANZA PETROLERA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA en su carácter de Permisionarios de Exploración de Hidrocarburos del Area CGSJ XVI, XVII y XVIII (CUENCA DEL GOLFO SAN JORGE XVI, XVII y XVIII) sobre los siguientes inmuebles: Matrículas N° 2402 y 7953, de propiedad del Señor Carlos Alberto HERMOSO; Matrícula N° 2827, de propiedad de los Señores Eugenio Norberto MADER y Gladys Lydia BLANCO; Matrícula N° 11.490, de propiedad de la Señora Dolores Josefa ROQUETA de PUJANA, y Matrícula N° 3639, de propiedad de las Señoras Angela Cecilia COLLA y Mariana COLLA, todos de la zona de Cabo Blanco, Departamento VI - Deseado, Provincia de SANTA CRUZ, cuyas afectaciones resultan necesarias para acceder a la zona de operación del BLOQUE XVI correspondiente al Area mencionada, de acuerdo con los planos que obran como Anexos I a VI de la presente disposición.

ARTICULO 2° — COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA, en su carácter de Operador del Permiso de Exploración de Hidrocarburos del Area CGSJ XVI, XVII, XVIII, deberá proceder a la inscripción de las servidumbres que se constituyen por el Artículo 1° de la presente disposición, en el Registro de la Propiedad Inmueble de la Provincia de SANTA CRUZ.

ARTICULO 3° — Encomiéndase a COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA la notificación de la presente disposición a los propietarios superficiarios afectados y a la autoridad minera de la Provincia de SANTA CRUZ, debiendo remitir a la SUBSECRETARIA DE COMBUSTIBLES las constancias que así lo acrediten.

ARTICULO 4° — Notifíquese del presente acto a COMPAÑIA GENERAL DE COMBUSTIBLES SOCIEDAD ANONIMA y a ALIANZA PETROLERA ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA, de conformidad con lo previsto en la reglamentación vigente.

ARTICULO 5° — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — Lic. CRISTIAN A. FOLGAR, Subsecretario de Combustibles.

NOTA: Esta Resolución se publica sin anexos. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y en www.boletinoficial.gov.ar

e. 7/6 N° 449.314 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE PLANIFICACION FEDERAL, INVERSION PUBLICA Y SERVICIOS

SECRETARIA DE COMUNICACIONES

COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES

Resolución CNC N° 1468/04

Expediente CNC N° 5767/02

Ref.: NOTA CNC-CAYD N° 1867

Bs. As. 26/5/2004

La Intervención de la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES ha resuelto: 1.- Aplicar a la firma LOGITRANS S.R.L. la sanción de baja del Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales, en virtud de no haber acreditado en tiempo y forma el cumplimiento de sus obligaciones impositivas, previsionales y sociales ni los requisitos exigidos por el inc. d) del artículo 11 del Decreto N° 1187/93, modificado por su similar N° 115/97, en lo referente a la presentación correspondiente al cuarto trimestre calendario del año 2003. 2.- Intimar a dicha empresa a cesar en forma inmediata la prestación de servicios postales, bajo apercibimiento de la aplicación de la sanción prevista en el artículo 3° de la Resolución CNCT N° 7/96. — Firmado: FULVIO MARIO MADARO, Interventor.

e. 7/6 N° 449.324 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE PLANIFICACION FEDERAL, INVERSION PUBLICA Y SERVICIOS

SECRETARIA DE COMUNICACIONES

COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES

Resolución CNC N° 1474/04

Expediente CNC N° 3418/03

Ref.: NOTA CNC-CAYD N° 1867

Bs. As. 26/5/2004

La Intervención de la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES ha resuelto: 1.- Aplicar a la firma EL CORREO S.R.L. la sanción de baja del Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales, en virtud de no haber acreditado en tiempo y forma el cumplimiento de sus obligaciones impositivas, previsionales y sociales ni los requisitos exigidos por el inc. d) del artículo 11 del Decreto N° 1187/93, modificado por su similar N° 115/97, en lo referente a la presentación correspondiente al cuarto trimestre calendario del año 2003. 2.- Intimar a dicha empresa a cesar en forma inmediata la prestación de servicios postales, bajo apercibimiento de la aplicación de la sanción prevista en el artículo 3° de la Resolución CNCT N° 7/96. Firmado: FULVIO MARIO MADARO, Interventor.

e. 7/6 N° 449.326 v. 7/6/2004

COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES

Resolución 1547/2004

Bs. As., 28/5/2004

VISTO el expediente N° 3678/2000 del Registro de esta COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES, y

CONSIDERANDO:

Que la firma SALTA POSTAL S.R.L. fue reinscripta en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales el 15/7/2000, con el número QUINIENTOS VEINTE (520).

Que con fecha 23 de febrero de 2004, mediante Resolución CNC N° 536 del 23 de febrero de 2004 se le aplicó la sanción de baja del Registro mencionado, la que operó a partir del 9 de marzo de 2004, en razón de no haber acreditado en tiempo y forma el cumplimiento de sus obligaciones impositivas, previsionales y sociales, en lo referente a la presentación correspondiente al segundo trimestre del año 2003.

Que, mediante nota de fecha 18 de marzo de 2004, la mencionada firma solicitó su reinscripción y la suspensión de los efectos de la citada Resolución CNC 536, manifestando en ese sentido que "...Actualmente nos encontramos con gran cantidad de correspondencia a ser distribuida principalmente de nuestros mayores y habituales clientes como Aguas de Salta S.A. prestadora del servicio de agua potable en toda la provincia de Salta de la cual somos distribuidores exclusivos en forma ininterrumpida desde el año 1998, Dirección General de Rentas de la Provincia de Salta a la cual le distribuimos todas las boletas del Impuesto Automotor (patentes) de la Provincia, solo por nombrar las importantes".

Que el instituto de la reinscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales tiene su origen en la Resolución N° 007 CNCT/96, habiendo sido previsto para los casos de bajas producidas de pleno derecho, por falta de acreditación en término del cumplimiento de los requisitos anuales para el mantenimiento de la inscripción.

Que en ese sentido y ante la falta de otra norma reglamentaria que establezca el procedimiento a adoptar en el caso de solicitudes de reinscripción por bajas originadas por otro tipo de incumplimientos, este Organismo, en casos precedentes análogos al que aquí nos ocupa, ha otorgado la reinscripción siguiendo las exigencias y principios generales contenidos en la citada reglamentación.

Que, dicha normativa establece que: "El prestador que habiendo sido dado de baja de pleno derecho por no cumplimentar con lo dispuesto en el artículo 2° y que no hubiere continuado en el ejercicio de la actividad, circunstancia que deberá ser comprobada por la policía postal de la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES, podrá solicitar su reinscripción con el mismo número del que gozaba, en los siguientes plazos y condiciones: a) Hasta TREINTA (30) días corridos siguientes al día de vencimiento del pago del derecho anual, abonando un adicional en concepto de renta postal de PESOS UN MIL ($ 1.000). b) Hasta NOVENTA (90) días corridos contados del mismo modo que en el inciso anterior, abonando un adicional en concepto de renta postal de PESOS DOS MIL QUINIENTOS ($ 2.500)".

Que de lo expuesto, se desprende que para que resulte procedente la reinscripción de una firma deben reunirse los siguientes requisitos: a) acreditación del pago del adicional dentro los plazos indicados por la citada norma; y b) verificación previa por parte de este Organismo de que la empresa no continúa con la actividad postal.

Que corresponde entonces expedirse sobre la suspensión de efectos de la resolución CNC 536/2004, y la reinscripción solicitadas.

Que, con fecha 29 de marzo de 2004 se le requirió a la peticionante que acreditara documentalmente lo expresado en la mencionada presentación.

Que a fs. 368/421, fueron acompañadas copias de facturas expedidas por la interesada, que la misma presentó a fin de demostrar la existencia de obligaciones contraidas y servicios prestados a sus clientes corporativos, con el propósito de acreditar lo alegado en su escrito.

Que cabe destacar que el artículo 12 in fine de la Ley Nacional de Procedimientos Administrativos Nro. 19.549, establece que: "la administración podrá, de oficio o a pedido de parte y mediante resolución fundada, suspender la ejecución por razones de interés público, o para evitar perjuicios graves al interesado, o cuando se alegare fundadamente una nulidad absoluta".

Que, en ese contexto, la suspensión peticionada podrá resultar fundada en la producción de perjuicios graves al interesado, lo cual justifica la suspensión del acto administrativo cuando su ejecución genere mayores daños que los que engendre su suspensión. Si el administrado demuestra la configuración del daño que le acarreará la ejecución del acto, junto al hecho de que ésta sea susceptible de ocasionar mayores perjuicios que su suspensión, la última debería resultar obligatoria para la Administración (cfr. Cassagne, Juan Carlos, Derecho Administrativo, t. II, pág. 242, Buenos Aires, Abeledo-Perrot).

Que en el caso bajo análisis, la peticionante invocó y fundó la existencia de tales perjuicios, que resultarían de la ejecución del acto dictado mediante la Resolución CNC N° 536/2004.

Que en consideración a ello, y en mérito a lo que fuera resuelto por esta COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES en anteriores precedentes, debe tenerse especialmente en cuenta, a los efectos de evaluar la suspensión preventiva de un acto administrativo como el aquí en trato, lo manifestado por la empresa, al alegar el grave perjuicio que le ocasionarían los efectos de la ejecución acto en cuestión.

Que asimismo, cabe considerar que no existe en la hipotética suspensión del acto administrativo dictado un perjuicio a la comunidad, sino, por el contrario, prima facie puede verificarse que la medida afectaría a un número indeterminado de personas, habida cuenta que la empresa en cuestión tiene contratos en vigencia, entre los que se encuentra la distribución domiciliaria del servicio de agua potable y las boletas del impuesto Automotor de la provincia de Salta.

Que, por otra parte, si bien no puede soslayarse que la sanción de baja establecida por el artículo 11 del Decreto N° 1187/93, modificado por su similar N° 115/97, resulta de operatividad inmediata e importa el cese en la prestación de la actividad postal debe también tenerse particularmente en cuenta que es función de la administración equilibrar las prerrogativas que le son propias con las garantías de los administrados, velando en todo momento por el interés público.

Que en esas condiciones, las circunstancias apuntadas permiten, la configuración de la hipótesis prevista en el segundo párrafo del artículo 12 de la Ley N° 19.549, que autoriza a la Administración suspender la ejecución del acto administrativo dictado.

Que, respecto a la reinscripción peticionada, la misma lo fue dentro del plazo previsto en el artículo 4° de la Resolución N° 007 CNCT/96, y se encuentra acreditado el pago del Derecho Anual a Inscripción y el adicional en concepto de renta postal establecido en dicha norma, mediante constancia obrante a fs. 348.

Que, por otra parte, en la actualidad se encuentra acreditado el cumplimiento de la totalidad de las condiciones exigidas por el artículo 11 del Decreto N° 1187/93 y sus normas modificatorias.

Que de la documentación aportada puede inferirse que quienes forman parte de los órganos de administración o control de la persona de existencia ideal de que se trata no han sido condenados por los delitos previstos en los artículos 153, 154, 155, 156, 157, 194, 254, 255, y 288 del Código Penal.

Que también ha sido presentada la declaración jurada prevista por el artículo 14 del decreto ya referido.

Que la interesada ha acreditado, en sus aspectos formales, el cumplimiento de la exigencia que prescribe el último párrafo del artículo 11 del Decreto N° 1187/93, modificado por su similar N° 115/97, en lo relativo a las presentaciones trimestrales con vencimientos operados hasta la fecha de su solicitud, ello sin perjuicio de las verificaciones que, en ejercicio de la competencia de este Organismo, puedan disponerse con ulterioridad.

Que asimismo se efectuó el formal cumplimiento de la totalidad de las reglamentaciones normadas por el artículo 1° inciso d) del Decreto N° 115/97.

Que así las cosas, a la fecha, la peticionante completó la totalidad de los requisitos para otorgar su reinscripción.

Que en consecuencia y por razones de economía procesal administrativa, resulta oportuno resolver las dos peticiones en un solo acto, evitando el dispendio administrativo que implicaría dictar un acto administrativo suspendiendo los efectos de la baja oportunamente dispuesta, e inmediatamente otro disponiendo la reinscripción de la firma en trato.

Que, asimismo, y encontrándose documentada la configuración de los requisitos que justifican la suspensión de los efectos del acto, resulta razonable obviar en el caso la verificación previa prevista en el artículo 4° de la Resolución N° 007 CNCT/96.

Que, en tal sentido resulta procedente hacer lugar a la reinscripción solicitada por SALTA POSTAL S.R.L. con el mismo número del que gozaba en oportunidad de su baja.

Que, de conformidad con el temperamento adoptado por este Organismo mediante Resolución CNC N° 758/2002, el plazo previsto por el artículo 2° de la Resolución CNCT 007/96 para que SALTA POSTAL S.R.L. acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción debe computarse a partir del 7 de abril de 2004, fecha en la que completó los requisitos exigidos para obtener su reinscripción, operando en consecuencia su vencimiento el 29 de abril de 2005.

Que la Gerencia de Jurídicos y Normas Regulatorias, en su carácter de Servicio Jurídico Permanente de la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES, ha tomado la intervención que le compete.

Que esta medida se dicta de conformidad con las facultades contenidas en el artículo 6° inciso d') del Decreto N° 1185/90 y sus normas concordantes y complementarias y en el Decreto Nro. 1223/2003.

Por ello,

EL INTERVENTOR
DE LA COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES
RESUELVE:

ARTICULO 1° — Disponer la suspensión de la ejecución del acto dictado a través de la Resolución CNC N° 536, del 23 de febrero de 2004.

ARTICULO 2° — Declarar que la empresa SALTA POSTAL S.R.L. ha cumplido con la totalidad de los requisitos previstos en el Decreto N° 1187/93 y sus modificatorios y en la Resolución N° 007 CNCT/96 para la reinscripción en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales.

ARTICULO 3° — Reinscribir a la empresa antes referida en el Registro Nacional de Prestadores de Servicios Postales con el número QUINIENTOS VEINTE (520).

ARTICULO 4° — Establecer que el plazo previsto por el artículo 2° de la Resolución CNCT 007/96 para que SALTA POSTAL S.R.L. acredite el cumplimiento anual de los requisitos previstos para el mantenimiento de su inscripción, se computará a partir del 07 de abril de 2004 operando, en consecuencia, su vencimiento el 29 de abril de 2005.

ARTICULO 5° — Regístrese, comuníquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial, publíquese y archívese. — Cr. FULVIO MARIO MADARO, Interventor, Comisión Nacional de Comunicaciones.

e. 7/6 N° 449.316 v. 7/6/2004

INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS

Resolución Nº 398/2004

Bs. As., 1/6/2004

VISTO el Expediente N° 200-2004-00794-5-0000 del Registro de este INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS, y

CONSIDERANDO:

Que en fecha 31 de mayo de 2002 se suscribió un convenio con la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe), con el Centro Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA) y con la Cooperativa de Laboratorios Argentinos de Especialidades Medicinales (COOPERALA), bajo el rótulo "INDUSTRIA FARMACEUTICA".

Que dicho contrato tiene por objeto brindar a los afiliados del INSSJP de todo el país, la provisión de especialidades medicinales en base a principios activos, exceptuadas las vacunas de campañas de vacunación general y los medicamentos que requieran los afiliados del Instituto que se encuentren internados.

Que frente a las limitaciones temporales derivadas del plazo de prórroga otorgado, existe un apremio concreto e inmediato de adoptar las medidas pertinentes que permitan resguardar la continuidad de los servicios.

Que el artículo 2° de la Ley N° 19.032 y sus modificatorias, ha impuesto como objetivo del Instituto otorgar por sí o por terceros, a sus beneficiarios prestaciones sanitarias y sociales, integrales, integradas y equitativas tendientes a la promoción, prevención, protección, recuperación y rehabilitación de la salud, las que se califican como de interés público.

Que en el mismo sentido el art. 33 de la Ley N° 23.661 establece que las prestaciones de salud garantizadas, se consideran servicios de asistencia social de interés público, todo lo cual exige adoptar los recaudos pertinentes que permitan resguardar adecuadamente dicho interés, garantizando la continuidad de las prestaciones.

Que el área técnica competente, en atención a la situación planteada, considera imperiosa la necesidad de realizar la contratación de la provisión de medicamentos.

Que resulta necesario definir las condiciones especiales de esta contratación teniendo en cuenta las previsiones contenidas en la Ley N° 25.649 sus normas reglamentarias, modificatorias y complementarias y lo establecido en las Resoluciones N° 310/2004, N° 331/2004 del Ministerio de Salud.

Que en virtud de las especificaciones realizadas por la Gerencia de Prestaciones Médicas, la Gerencia de Administración procedió a confeccionar el Proyecto de Pliego de Bases y Condiciones Particulares, encuadrando la contratación en las previsiones establecidas en el Artículo 19° inciso a) del Régimen General de Contratación de Bienes Servicios y Prestadores de Servicios Médico Asistenciales y Sociales aprobado por Resolución N° 135/03.

Que por todo lo expuesto correspondería efectuar la publicación por el término de un (1) día del Proyecto de Pliego de Bases y Condiciones Particulares para la contratación del servicio de provisión de especialidades medicinales, establecido en el artículo 19° inciso a) del Régimen General de Contratación de Bienes Servicios y Prestadores de Servicios Médico Asistenciales y Sociales aprobado por Resolución N° 135/03.

Que ante la urgencia de llevar a cabo la contratación indicada resulta necesario abreviar el plazo establecido en el artículo 33° de la Resolución N° 135/03 relativo a las observaciones al Proyecto de Pliego.

Que las Gerencias de Prestaciones Médicas, de Tecnología y Planeamiento, de Administración, Económico Financiera y de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención que resulta de su competencia.

Por ello, y en uso de las facultades conferidas por los Artículos 2° y 3° del Decreto N° 002/04-PEN y el Artículo 1° del Decreto N° 003/04-PEN,

LA DIRECTORA EJECUTIVA DEL ORGANO EJECUTIVO DE GOBIERNO
DEL INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES
PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS
RESUELVE:

ARTICULO 1° — Autorízase a efectuar la publicación del Proyecto de Pliego por el cual se llamará a Licitación Pública para la contratación del servicio de provisión de especialidades medicinales para los afiliados del Instituto de todo el país, en los términos establecidos por el artículo 19, inciso a) del REGIMEN GENERAL DE CONTRATACION DE BIENES, SERVICIOS Y PRESTADORES DE SERVICIOS MEDICO ASISTENCIALES Y SOCIALES del INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS y del PLIEGO UNICO DE BASES Y CONDICIONES GENERALES aprobados por las Resoluciones N° 135/03, y N° 218/03, respectivamente.

ARTICULO 2° — Procédase a difundir el Proyecto de Pliego de Bases y Condiciones en el Boletín Oficial por un (1) día.

ARTICULO 3° — Procédase a difundir por internet en la página web del Instituto el proyecto de Pliego de Bases y Condiciones y sus Anexos.

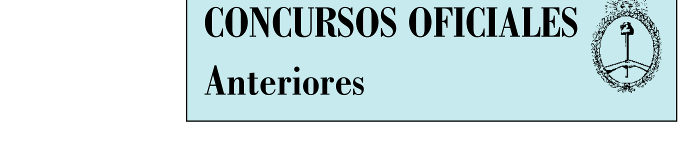
ARTICULO 4° — Establécese en un (1) día hábil a partir de la fecha de publicación, el plazo para efectuar las observaciones al Proyecto de Pliego de Bases y Condiciones

ARTICULO 5° — Instrúyase a la Gerencia de Administración a efectuar las acciones correspondientes que posibiliten el cumplimiento de lo establecido en los artículos precedentes.

ARTICULO 6° — Regístrese, comuníquese y oportunamente archívese. — Lic. MARIA GRACIELA OCAÑA, Directora Ejecutiva, I.N.S.S.J.P.

NOTA: Esta Resolución se publica sin el Proyecto de Pliego de Bases y Condiciones. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires), en www.boletinoficial.gov.ar, en la Gerencia de Administración del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, sita en Perú 169, Piso 6° y en la Página Web www.pami.org.ar

e. 7/6 Nº 449.666 v. 7/6/2004



PRESIDENCIA DE LA NACION

SECRETARIA DE CULTURA

Resolución N° 1380/2004

Bs. As., 26/5/2004

VISTO el expediente N° 2874/04 del registro de la SECRETARIA DE CULTURA de la PRESIDENCIA DE LA NACION, por el que la ORQUESTA SINFONICA NACIONAL solicita se autorice la realización del llamado a concurso que permita cubrir las vacantes existentes en dicho organismo musical, y

CONSIDERANDO:

Que resulta de imprescindible necesidad para el adecuado desempeño del citado organismo musical contar con la totalidad de sus cargos cubiertos.

Que el Decreto N° 4345/72 conforma el instrumento legal adecuado que faculta a la ORQUESTA SINFONICA NACIONAL a llamar a concurso de antecedentes y oposición para la designación de músicos titulares.

Que la planta del citado organismo se encuentra debidamente financiada y se cuenta con la autorización prevista en el artículo 7 de la Ley N° 25.827 para proceder a la cobertura de los cargos de que se trata, conforme surge de la Decisión Administrativa N° 155 del 29 de abril de 2004.

Que la DIRECCION NACIONAL DE ARTES ha tomado la intervención que le compete, como así también la DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS de esta Secretaría.

Que la presente medida se dicta con arreglo a las facultades conferidas por el Decreto N° 101/85.

Por ello,

EL SECRETARIO DE CULTURA
DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION
RESUELVE:

ARTICULO 1° — Autorizar a la ORQUESTA SINFONICA NACIONAL, dependiente de esta Secretaría, a realizar el llamado a concurso de antecedentes y oposición que permita la cobertura de los cargos de la planta permanente que se detallan en el Anexo I que forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO 2° — Las audiciones se realizarán en la sede del TEATRO NACIONAL CERVANTES, Avenida Córdoba N° 1155, piso 11, Capital Federal, en las fechas y condiciones establecidas para cada cargo indicadas en el Anexo II de la presente resolución, debiendo retirarse los pliegos de condiciones en dicho lugar, de lunes a viernes, en el horario de 9.00 a 12.00 horas.

ARTICULO 3° — Aprobar la composición del jurado cuyos integrantes se detallan en el listado que obra en el Anexo III.

ARTICULO 4° — La designación estará supeditada a la información que brinde el Registro de Personal acogido al Sistema de Retiro Voluntario.

ARTICULO 5° — Regístrese, comuníquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación por el término de dos (2) días consecutivos y, cumplido, archívese. — TORCUATO S. DI TELLA, Secretario de Cultura, Presidencia de la Nación.

ANEXO I

DESCRIPCION DEL CARGO A CUBRIR:

Cargo	Categoría	Asignación de la categoría
Solista B de Corno, 5° Corno y suplente de 3er. corno	Categoría 2ª J 34	$ 2.380 (mensual bruta)
Tercera Viola	Categoría 3ª J 33	$ 2.080 (mensual bruta)

ANEXO II

CONDICIONES GENERALES

Ser argentino nativo, naturalizado o por opción; mayor de edad; poseer condiciones morales y de conducta; poseer aptitud psicofísica para la función a desempeñar. Los extranjeros podrán presentarse a concurso, pero su designación se realizará en el caso de que sea imposible cubrir una vacante con un argentino que reúna la idoneidad requerida. Los ganadores del concurso se regirán por el régimen de labor establecido por el Decreto N° 4345/72.

CONDICIONES Y REQUISITOS PARTICULARES

El concurso será por antecedentes y oposición. El concursante deberá presentar los siguientes antecedentes en sobre cerrado y firmado junto con su inscripción:

— funciones y cargos desempeñados o que desempeñe el candidato en orquestas nacionales o extranjeras,

— títulos profesionales o habilitantes y certificados obtenidos de capacitación en el instrumento,

— estudios cursados o que cursa, no computándose los que hayan dado lugar a la obtención de los títulos mencionados anteriormente.

— conocimientos especiales adquiridos, menciones obtenidas.

OBRAS IMPUESTAS

Concurso de Corno:

Primera prueba (eliminatoria):

R. Strauss: Concierto N° 1 en mi b mayor Op. 11, completo.
R. Strauss: Till Eulenspiegel
Vida de héroe
J. Brahms: Sinfonías N° 1 y 2
M. Ravel: Concierto en Sol para piano
F. Mendelssohn: Sueño de una noche de verano
R. Wagner: Viaje de Sigfrido

Segunda Prueba (con orquesta):

P.I. Tchaikovsky: Sinfonía N° 5
A. Bruckner: Sinfonía N° 4
L. van Beethoven: Sinfonía N° 3 (trío)
G. Rossini: Obertura de Semiramis
A. Ginastera: Variaciones concertantes

Concurso de Viola:

Primera prueba (eliminatoria):

a) A elección del concursante entre las siguientes obras:
B: Bartok: Concierto, primer movimiento
W: Walton: concierto, primer movimiento
P. Hindemith: Der Schwanendreher, primer movimiento

b) Obligatoria:
K. Stamitz: concierto para viola en Re mayor, primer movimiento.

Segunda Prueba (con orquesta):

R. Strauss: Don Quijote
A. Ginastera: Variaciones concertantes

Todos los concursantes deberán también pasar por la prueba de lectura a primera vista en la primera y en esa misma prueba deberán presentar una obra, elegida por ellos mismos. Los concursantes deberán presentarse con su propio pianista acompañante. Las partes de orquesta podrán retirarse a partir del día de la inscripción en la sede de la ORQUESTA SINFONICA NACIONAL.

CRONOGRAMA

Fecha de inscripción: del 22 de junio al 26 de julio de 2004.

La inscripción se hará en forma personal en la sede del TEATRO NACIONAL CERVANTES, Avenida Córdoba N° 1155, piso 11, Capital Federal, T.E. N° 4816-4252, de lunes a viernes de 9 a 12 horas, o por correo, en cuyo caso, a los fines del vencimiento del plazo, sólo serán aceptadas aquellas solicitudes que, como último plazo, tengan corno fecha del sello del correo el 21 de julio de 2004.

Fechas y horarios de las pruebas:

Concurso de Corno:

Las pruebas tendrán lugar los siguientes días:
Primera prueba (eliminatoria): 2 de agosto de 2004 a las 9.00 horas
Segunda prueba (con orquesta): 4 de agosto de 2004 a las 19.00 horas

Concurso de viola:

Las pruebas tendrán lugar los siguientes días:
Primera prueba (eliminatoria): 2 de agosto de 2004 a las 10.30 horas
Segunda prueba (con orquesta): 4 de agosto de 2004 a las 20.30 horas

ANEXO III

JURADO

Para el concurso de Corno: Maestro Pedro Ignacio Calderón, Maestro Pablo Andrés Spiller, Ciro Ciliberto, Prof. Luis Roggero, Prof. Mario Tenreyro, Prof. Jorge Pérez Tedesco, Prof. Héctor García, Prof. Henry Bay.

Para el concurso de Viola: Maestro Pedro Ignacio Calderón, Maestro Pablo Andrés Spiller, Ciro Ciliberto, Prof. Luis Roggero, Prof. Jorge Pérez Tedesco, Prof. Gustavo Massun, Prof. Alexander Iakovlev, Prof. Roberto Calomarde.

e. 4/6 N° 449.371 v. 7/6/2004



PRESIDENCIA DE LA NACION

COMITE FEDERAL DE RADIODIFUSION

Edicto de Notificación (art. 42 del Decreto N° 1759/72)

Notifíquese a la firma VIDEO VISION DEL INTERIOR SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, que en el Expediente N° 3477/COMFER/98 se ha dictado la RESOLUCION N° 0409/COMFER/04 de fecha 06/04/04, que en su parte resolutiva dice:

"ARTICULO 1° — Declárase la caducidad del procedimiento tramitado en el expediente citado en el VISTO, correspondiente a la solicitud efectuada por la empresa "VIDEO VISION DEL INTERIOR SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA", tendiente a la obtención de una licencia para la instalación, funcionamiento y explotación de un Sistema Mixto (Circuito Cerrado Comunitario de Televisión y Antena Comunitaria de Televisión), en la localidad de VILLA DEL TOTORAL, provincia de CORDOBA, por las razones expuestas en los considerandos de la presente.

ARTICULO 2° — Determínase la pérdida para la empresa "VIDEO VISION DEL INTERIOR SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA", del depósito de garantía inicial de la solicitud de licencia tramitada en el expediente citado en el VISTO.

ARTICULO 3° — Dése intervención a la COMISION NACIONAL DE COMUNICACIONES para la pertinente cancelación de la reserva de canales efectuada. — Fdo.: Lic. JULIO D. BARBARO, Interventor del Comité Federal de Radiodifusión.

e. 3/6 N° 449.266 v. 7/6/2004

PREFECTURA NAVAL ARGENTINA

DIRECCION DE ADMINISTRACION

DIVISION CONTRATACIONES

La Prefectura Naval Argentina, Dirección de Administración, Departamento Adquisiciones y Aprovisionamiento, sita en la Av. E. Madero 235, Piso 7°, Oficina 2751, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hace saber por tres días a la empresa DECOVER S.A., por resultar no habido su domicilio legal, el contenido de la Disposición ADYA, ON9 N° 226/03 que a continuación se transcribe, mediante la cual se ha rechazado el Recurso de Reconsideración;

BUENOS AIRES, 02 de Septiembre de 2003, VISTO la presentación efectuada por la firma "DECOVER S.A." mediante la Carta Documento N° 504561251 AR de fecha 26/05/03 obrante a fojas 111 rechazando la Disposición ADYA-ON9 N° 097/03 por la cual se rescinde el Contrato de Obra Pública N° 009/02 y; CONSIDERANDO: Que mediante la Disposición citada precedentemente, se rescindió el contrato de Obra Pública N° 003/02 (Licitación Pública N° 009/02) suscripto oportunamente con la firma DECOVER S.A., al quedar documentado el abandono de la misma a partir del 03/03/03, encuadrándose tal situación en los alcances de lo establecido en el Art. 50 - Inc. b) y e) de la Ley de Obras Públicas N° 13.064; Que en consecuencia se giró dicha pieza recursiva a la División Jurídica de la Dirección de Administración para que emita opinión al respecto; Que por el Informe CGDA, JR9 N° 110/03 de fojas 112, la citada División consideró que si bien surge del texto de dicha misiva el rechazo del acto administrativo y por ende de la rescisión contractual dispuesta por razones imputables a la empresa, a la vez de reservar derechos, aparece la voluntad impugnatoria que subyace en la presentación subexámine; Que bajo tal premisa y en aras al principio de informalismo que campea en derecho administrativo a favor del administrado, se tramitó la presentación efectuada por la recurrente bajo los lineamientos de la Ley 19.549 y su Decreto Reglamentario 1759/72 (T.O. Decreto 1883/91), conceptualizándose la pieza examinada como el Recurso de Reconsideración previsto en el Art. 84° y sgtes. de la mencionada norma legal; Que desde el punto de vista de su admisibilidad formal, acorde a las constancias obrantes a fojas 111/13 y 111/14, el Recurso de Reconsideración en estudio fue interpuesto en los plazos legales que establece la norma aludida, Que previo a su resolución, se solicitó al firmante por Carta Documento N° 480839450 AR obrante a fojas 113 que acredite mediante los instrumentos pertinentes la representación invocada en la misma, bajo apercibimiento de desestimarse el Recurso presentado acorde con lo prescripto por el Art. 77° del Reglamento de Procedimientos Administrativos aprobado por el Decreto N° 1759/72 (T.O. por Decreto N° 1883/91) reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos N° 19.549; Que en concordancia con lo manifestado por el Servicio Jurídico de la Dirección de Administración, la Asesoría Jurídica de la Institución mediante el Dictamen N° 1448/03 obrante a fojas 116, determinó que la presentación de marras adolece de un defecto de procedibilidad por falta de acreditación de la personería invocada, acorde a lo estipulado en el Art. 32° de la reglamentación citada en el párrafo precedente, extremo que debe cumplir desde la primera gestión que haga en nombre de sus presuntos mandantes; Que vencido el plazo de DIEZ (10) días hábiles otorgados a tal efecto, la recurrente a la fecha no presentó documentación respaldatoria alguna, siendo que fue notificada con fecha 24/06/03 acorde a la constancia obrante a fojas 114; Que no existen antecedentes en otras actuaciones de que los elementos de juicio solicitados se hallen incorporados en el legajo de la firma recurrente, correspondiendo en consecuencia desestimar la vía de reconsideración intentada por su improcedencia al no hacer efectiva en tiempo y forma la representación invocada; Que en tal sentido es facultad del suscripto resolver sobre el particular; Por ello; EL PREFECTO NACIONAL NAVAL DISPONE: ARTICULO 1° — Rechazar el Recurso de Reconsideración interpuesto por la firma "DECOVER S.A." mediante la Carta Documento N° 504561251 AR obrante a fojas 111 contra la Disposición ADYA, ON9

N° 097/03, por no presentar en tiempo y forma la acreditación de la representación invocada. ARTICULO 2° — Notificar fehacientemente a la firma DECOVER S.A. de lo dispuesto precedentemente, como así también que le asiste el derecho ante el rechazo de su recurrencia a instar la vía jerárquica ante el señor Ministro de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos (Decreto 1210/02) en los términos del Art. 89 sgtes. y ccdtes. de la Reglamentación de la Ley de Procedimientos Administrativos aprobada mediante el Decreto 1759/72 (T.O. Decreto 1883/91). ARTICULO 3° — Por la DIRECCION DE ADMINISTRACION - Departamento Adquisiciones y Aprovisionamiento - División Contrataciones - cumpliméntese lo dispuesto en los Artículos 1° y 2° que preceden. Fdo.: CARLOS EDGARDO FERNANDEZ, Prefecto General, Prefecto Nacional Naval y JORGE OMAR ETCHETTO, Prefecto General, Director de Administración.

e. 3/6 N° 449.138 v. 7/6/2004

PREFECTURA NAVAL ARGENTINA

DIRECCION DE ADMINISTRACION

DIVISION CONTRATACIONES

La Prefectura Naval Argentina, Dirección de Administración, Departamento Adquisiciones y Aprovisionamiento, sita en la Av. E. Madero 235, Piso 7°, Oficina 2751, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hace saber por tres días a la empresa DECOVER S.A., cuyo domicilio legal no ha sido habido, lo siguiente;

BUENOS AIRES, Enero 06 de 2004. Atento la rescisión del Contrato de Obra Pública N° 3/02, Licitación Pública N° 9/02 del registro de esta Dirección, generada para la construcción de un salón de usos múltiples en la Escuela de Oficiales de la Institución y rechazado el Recurso de Reconsideración impetrado oportunamente por esa firma, mediante Cartas Documentos Nros 49240055 AR y 49320069 AR recibidas con fecha 23/10/03, cumplo en notificarle que deberá presentarse en el plazo de DIEZ (10) días hábiles administrativos de recibida la presente en la División Tesorería de esta Dirección, para efectivizar el pago del monto adeudado en concepto de pérdida de la garantía de cumplimiento del contrato, cuyo importe asciende a la suma de PESOS DIECISIETE MIL OCHOCIENTOS OCHENTA CON TREINTA CENTAVOS ($ 17.880,30) equivalente al porcentaje de las obras no concluidas.

La falta de cumplimiento del pago de la suma aludida dará lugar a accionar contra el respectivo asegurador de la Póliza de Seguro de Caución que la afianza, acorde a lo establecido en el Art. 52° de la Ley de Obras Públicas N° 13.064. Fdo. ROBERTO ANTONIO ARRIETA - Prefecto Mayor - Contralor General de Administración.

e. 3/6 N° 449.139 v. 7/6/2004

MINISTERIO DE JUSTICIA, SEGURIDAD Y DERECHOS HUMANOS

PREFECTURA NAVAL ARGENTINA

Se notifica al señor Pablo Julio PAZ (M.I. N° 14.512.921) que revistara con el grado de Prefecto de la PREFECTURA NAVAL ARGENTINA, que por Disposición PERS,PS9 N° 45/04 "C" del Señor Prefecto Nacional Naval dictada en el Expte. P-3177/03 "C", ha sido pasado a situación de Retiro Obligatorio a partir del 02/III/04, sujeto a las prescripciones de los Artículos 5°, inciso a), apartado 3. y 10° de la Ley N° 12.992 y sus modificatorias, por hallarse encuadrado en las previsiones del Artículo 81 inciso a) de la Ley N° 18.398 y sus modificatorias". — HUGO MARCOS INFULESKI, Prefecto Mayor, Jefe Departamento Personal.

e. 3/6 N° 449.075 v. 7/6/2004